

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Prialt 25 mikrogramm/ml oldatos infúzió

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az oldat 1 millilitere 25 µg zikonotidot tartalmaz (acetát formájában).

A 20 ml-es injekciós üveg 500 µg zikonotidot tartalmaz (acetát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos infúzió (infúzió).

Tiszta, színtelen oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A zikonotid használata felnőttek olyan súlyos, krónikus fájdalma esetén javallott, ahol a beteg kezelése intrathecalis (IT) fájdalomcsillapítást tesz szükségessé.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Zikonotid-kezelést csak olyan orvos végezhet, aki jártas a gyógyszerek intrathecalis (IT) alkalmazásában.

#### Adagolás

*Felnőttek (beleértve a  $\geq 65$  éves betegeket is)*

A zikonotid kezdő adagja 2,4 µg/nap, végső dózisát pedig egyénre szabottan, a beteg fájdalomcsillapítóra adott reakciójától és a mellékhatásoktól függően kell kititrálni. Az adag kititrálása során a dózis naponta  $\leq 2,4$  µg-mal emelhető a maximálisan adható 21,6 µg/nap adagig. A dózisemelések között minimálisan 24 órának kell eltelnie; biztonsági szempontból javasolt 48 óras vagy még hosszabb intervallumot tartani. Szükség esetén, a mellékhatások enyhítése érdekében, a gyógyszer adagja bármilyen mértékben csökkenthető (az infúzió akár le is állítható). A kezelésre kielégítően reagáló betegek körülbelül 75%-ánál  $\leq 9,6$  µg/nap dózis alkalmazására van szükség.

#### *Károsodott veseműködés*

Károsodott veseműködésű betegek körében nem végeztek vizsgálatokat. Károsodott veseműködésű beteg zikonotid kezelésekor körültekintéssel kell eljárni.

#### *Károsodott májműködés*

Károsodott májműködésű betegek körében nem végeztek vizsgálatokat. Károsodott májműködésű beteg zikonotid kezelésekor körültekintően kell eljárni.

#### *Gyermekek*

A zikonotid biztonságosságát és hatásosságát 0-18 éves gyermekek esetében nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### Az alkalmazás módja

Intrathecalis alkalmazás.

A zikonotidot intrathecalis katéteren keresztül, folyamatos infúzióban kell beadni, olyan külső vagy belsőleg beépített mechanikus infúziós pumpa segítségével, amellyel pontosan meghatározott térfogat adható be. Mivel az intrathecalis térben végződő katéterek tartós alkalmazásával összefüggő meningitis kialakulásának kockázata külső katéter infúziós rendszer használata esetén nagyobb, a zikonotid tartós alkalmazása esetén belső rendszerek használata ajánlott (lásd 4.4 pont). Külső katéter rendszer csak abban az esetben alkalmazható, ha belső rendszer nem ültethető be.

Kisebbségi adag zikonotid alkalmazása esetén, például az adag kititrálásának a kezdetén, felhasználás előtt a zikonotidot tartósítószer-mentes, 9 mg/ml (0,9 %-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell hígítani.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

IT kemoterápiával kombinációban (lásd 4.5 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Hosszú távú alkalmazás

Habár a zikonotidot hosszú távú, nyílt, hatékonysági és biztonságossági klinikai vizsgálatokban tanulmányozták, 3 hétnél tovább tartó, kontrollos vizsgálatokat nem végeztek (lásd 5.1 pont). A gerincvelőt érintő, hosszú távú lokális toxikus hatások lehetőségét nem zárták ki, és e téren korlátozott számú preklinikai adat áll rendelkezésre (lásd 5.3 pont). Ezért a hosszú távú alkalmazás során óvatosan kell eljárni.

#### Fertőzés kockázata

A gyógyszer intrathecalis (IT) beadási módja magában hordozza az esetlegesen súlyos fertőzések, mint például az akár életet veszélyeztető agyhártyagyulladás kialakulásának kockázatát. A katéter mentén vagy az infúziós rendszer véletlen szennyeződése kapcsán bejutó mikroorganizmusok okozta agyhártyagyulladás - főleg külső infúziós rendszer esetén - az intrathecalis gyógyszerbevitel ismert szövődménye.

Mind a betegnek, mind az orvosnak fokozottan figyelnie kell az agyhártyagyulladás típusos panaszaira és tüneteire.

Még nem határozták meg a katétervég optimális helyzetét az intrathecalis téren belül. A katéter végének alsóbb szintű pozicionálásával (például a lumbális szinten) csökkenthető a zikonotid alkalmazásával összefüggő neurológiai mellékhatások gyakorisága. A katéter végének pozicionálását éppen ezért gondosan mérlegelni kell, hogy a gyógyszer megfelelően eljusson a gerinc fájdalomérző szakaszaihoz, de koncentrációja minimális legyen az agyi szinteken.

Eddig csak kevés beteg kapott együtt szisztémás kemoterápiás szert és intrathecalis zikonotidot. Óvatosan kell eljárni, ha szisztémás kemoterápiában részesülő beteg zikonotid kezelést kap (lásd 4.5 pont).

#### A kreatin-kinázszint emelkedése

Intrathecalis zikonotidot kapó betegeknek gyakran megemelkedik a kreatinin-kináz szintje, ami általában tünetmentes. A kreatinin-kináz szintjének progresszív emelkedése ritkán fordul elő. Mindazonáltal, ajánlott a kreatinin-kináz szintjének időszakos ellenőrzése. Progresszív emelkedés, illetve myopathia vagy rhabdomyolysis klinikai képével társuló szignifikáns mértékű enzimszint-emelkedés esetén megfontolandó a zikonotid kezelés abbahagyása.

#### Túlérzékenységi reakciók

A klinikai vizsgálatok során nem észleltek túlérzékenységi reakciót (ide értve az anafilaxiát is), és úgy tűnik, hogy az intrathecalisan alkalmazott zikonotid immunogenitása csekély. Mindazonáltal nem zárható ki a súlyos allergiás reakciók előfordulásának lehetősége, és anafilaxiás reakciókról érkeztek spontán bejelentések.

#### Kognitív és neuropszichiátriai mellékhatások

Zikonotiddal kezelt betegek körében gyakran észlelhetők kognitív és neuropszichiátriai mellékhatások, főképp zavartság. A kognitív hanyatlás jellemzően több hetes kezelést követően lép fel. Zikonotiddal kezelt betegek esetében a következő reakciók előfordulásáról számoltak be: heveny pszichiátriai rendellenességek, úgymint hallucinációk, paranoid reakciók, ellenséges viselkedés, agresszivitás, delírium, pszichózis és mániás reakciók. Kognitív funkcióromlás vagy neuropszichiátriai mellékhatás jeleinek, illetve tüneteinek észlelése esetén a zikonotid dózisát csökkenteni kell, vagy a gyógyszert el kell hagyni, de egyéb tényezők oki szerepe is mérlegelendő. A zikonotid kognitív hatásai jellemzően a gyógyszer elhagyását követően 1 – 4 héttel megszűnnek, bár egyes esetekben tartósan fennállhatnak. A zikonotid intrathecalis alkalmazásának megkezdése előtt és után ajánlott a betegeknek neuropszichiátriai vizsgálaton részt venni.

A súlyos krónikus fájdalommal küzdő betegek körében az átlag népességhez képest nagyobb az öngyilkosság és az öngyilkossági kísérletek előfordulási gyakorisága. A zikonotid okozhat depressziót, illetve súlyosbíthatja a már fennálló depressziót, ami az arra hajlamos betegnél fokozza az öngyilkosság kockázatát.

#### Központi idegrendszeri depresszió

A zikonotid alkalmazása közben a betegek ébersége csökkent. A beteg általában nem veszti el az eszméletét és a légzés sem válik deprimálttá. Ez az állapot önmagától megszűnhet, de a zikonotid adását abba kell hagyni, amíg ez be nem következik. Ezeknek a betegeknek nem javasolt a zikonotid ismételt adása. Az egyidejűleg alkalmazott, a központi idegrendszert deprimáló gyógyszerek elhagyását is mérlegelni kell, mivel ezek is hozzájárulhatnak az éberség csökkenéséhez.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A zikonotiddal speciális, klinikai gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatot nem végeztek. Mindazonáltal a zikonotid alacsony plazmaszintje, az ubikviter peptidázok általi lebontása és a viszonylag alacsony kötődése a plazmafehérjéhez (lásd 5.2 pont) valószínűtlenné teszi, hogy a zikonotid és egyéb gyógyszerek között metabolizmuson alapuló vagy plazma protein kisorítási interakciók alakuljanak ki.

Nincs klinikai adat az intrathecalis kemoterápia és az intrathecalis zikonotid kölsönhatására vonatkozóan. A zikonotid és az intrathecalis kemoterápia kombinált alkalmazása kontraindikált (lásd 4.3 pont).

Csak kevés beteg kapott eddig együtt szisztémás kemoterápiás szert és intrathecalis zikonotidot. Óvatosan kell eljárni szisztémás kemoterápiában részesülő beteg zikonotid kezelésekor (lásd 4.4 pont).

Specifikus peptidázokat/proteázokat befolyásoló gyógyszerek várhatóan nem befolyásolják a zikonotid plazmaexpozícióját. Igen kis számú klinikai vizsgálati eredmény alapján sem az angiotenzin konvertáló enzim gátlók (például benazepril, lizinopril és moexipril), sem a HIV proteáz-inhibitorok (például ritonavir, szakinavir, indinavir) nincsenek nyilvánvaló hatással a zikonotid plazmaexpozíciójára.

A zikonotid nem lép kölcsönhatásba az opiát receptorokkal. Amennyiben a zikonotidkezelés bevezetésekor az opiátszármazék adását felfüggesztik, az opiátot csak fokozatosan szabad elvonni. Az intrathecalisan adagolt opiát elvonásakor az IT opiát infúzió adagját fokozatosan, hetek alatt kell lecsökkenteni, és farmakológiailag egyenértékű dózisú orális opiátszármazék adására kell áttérni. Intrathecalisan alkalmazott morfin stabil adagjához lehet IT zikonotidot adni (lásd 5.4 pont), de nagy gondossággal kell eljárni, mivel a 202 jelzésű vizsgálatban nagy arányban figyeltek meg neuro-pszichiátriai mellékhatásokat (zavartság/zavart gondolkodás, paranoiás reakciók és hallucinációk, továbbá járászavar), amelyek némelyike súlyos volt, annak ellenére, hogy csak kis adagban alkalmaztak zikonotidot. Hányást és anorexiát, továbbá perifériás ödémát is megfigyeltek, amikor IT zikonotidot adtak IT morfinhoz. Az IT morfin IT zikonotid stabil adagjához történő hozzáadását a betegek jobban tolerálták (beszámoltak pruritus előfordulásáról) (lásd 5.1 pont).

A zikonotid és szisztémás baklofén, klonidin, bupivakain vagy propofol együttes adásakor gyakrabban észleltek aluszékonyságot, ezért jelenleg együttes alkalmazásuk nem javasolt.

Nincs adat a parciális opioid agonisták (például buprenorfin) és a zikonotid egyidejű alkalmazását illetően.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Terhesség

A zikonotid terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A zikonotid alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

##### Szoptatás

Nem ismert, hogy a zikonotid/metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

Az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A zikonotid alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

##### Termékenység

A zikonotiddal emberekkel nem végeztek specifikus vizsgálatokat a termékenységre gyakorolt hatások értékelésére. Egy patkányokkal végzett hím és nőstény fertilitási vizsgálatban a hímeknél nem figyeltek meg hatásokat, míg nőstényeknél a sárgatestek, a beágyazódási helyek és az élő embriók számában bekövetkezett csökkenést figyeltek meg (lásd 5.3 pont).

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A zikonotid közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A zikonotid zavartságot, aluszékonyságot és egyéb neurológiai mellékhatásokat okozhat, ezért a betegeknél, amennyiben érintettek, tanácsolni kell, hogy ne vezessenek, illetve ne kezeljenek gépeket.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

A zikonotid folyamatos intrathecalis infúzió formájában történő alkalmazásának biztonságosságát több mint 1400 betegnél vizsgálták, heveny és krónikus fájdalommal foglalkozó vizsgálatok keretében. A kezelés időtartama az egy órás bolus infúzió és a több mint 6 éven át tartó folyamatos alkalmazás közti időintervallum között változott. A medián expozíciós idő 43 nap volt. Az infúzió dózisa 0,03 – 912 µg/nap között változott, a végső dózisok mediánja 7,2 µg/nap volt.

A klinikai vizsgálatok során a betegek 88%-a tapasztalt mellékhatásokat. A hosszú távú klinikai vizsgálatokban a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: szédülés (42%), hányinger (30%), nystagmus (23%), zavartság (25%), járászavar (16%), memóriazavar (13%), homályos látás (14%), fejfájás (12%), gyengeség (13%), hányás (11%) és aluszékonyság (10%). A mellékhatások többsége enyhe-középsúlyos volt és idővel elmúlt.

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Egyéb megjegyzés hiányában a táblázat a zikonotid intrathecalis alkalmazását vizsgáló klinikai vizsgálatok során (rövid és hosszú távú expozíció) jelentett mellékhatások incidenciáját tartalmazza. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő gyakoriság szerint kerülnek megadásra.

Nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ )

Gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )

Nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ )

Ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ )

Nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ )

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			szepszis, meningitis	
Immunrendszeri betegségek és tünetek				Anafilaxiás reakció <sup>a</sup>
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		csökkent étvágy, étvágytalanság		
Pszichiátriai kórképek	zavartság	szorongás, akusztikus hallucináció, álmatlanság, nyugtalanság, dezorientáció, hallucináció, vizuális hallucináció, depresszió, paranoia, ingerlékenység, súlyosbodott depresszió, idegesség, érzelmi labilitás, tudatállapot változása, súlyosbodó	delírium, pszichotikus zavar, öngyilkossági gondolatok, öngyilkossági kísérlet, gondolatelakadás, szokatlan álmok, agresszivitás	

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
		szorongás, fokozódó zavartság		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	szédülés, nystagmus, memóriazavar, fejfájás, aluszékonyság	dysarthria, emlékezetkiesés, dysgeusia, tremor, egyensúlyzavar, ataxia, aphasia, égő érzés, sedatio, paraesthesia, hypaesthesia, figyelemzavar, beszédzavar, areflexia, koordinációs zavar, testhelyzettel összefüggő szédülés, kognitív zavar, hyperaesthesia, hyporeflexia, ageusia, csökkent éberség, dysaesthesia, parosmia, mentális károsodás	inkoherencia, eszméletvesztés, kóma, stupor, görcsrohamok, cerebrovasculáris történés, encephalopathia	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	homályos látás	kettős látás, látászavar, fotofóbia		
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		forgó jellegű szédülés, fülzúgás		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			pitvarfibrilláció	
Érbetegségek és tünetek		orthostaticus hypotensio, hypotensio		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		légszomj	respirációs distress	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hányinger, hányás	hasmenés, szájszárazság, székrekedés, fokozódó hányinger, felhasi fájdalom	dyspepsia	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		bőrvizsketés, fokozott izzadás	kiütés	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		végtagfájdalom, izomfájdalom, izomrángás, izomgörcsök, izomgyengeség, ízületi fájdalom,	rhabdomyolysis, myositis, hátfájás, izomremegés, nyakfájás	

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
		végtagvizényő		
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		vizeletretenció, nehezen induló vizelet, dysuria, vizelet inkontinencia	heveny veseelégtelenség	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	járászavar, gyengeség	levertség, láz, letargia, perifériás oedema, hidegrázás, elesés, mellkasi fájdalom, hidegérzet, fájdalom, nyugtalanságérzés, a fájdalom fokozódása	járásképtelenség	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		szérum kreatinin-foszfokináz szintjének emelkedése, testsúlycsökkenés	kóros elektrokardiogram, aszpartát-aminotranszferáz szintjének emelkedése, izomeredetű kreatin-foszfokináz szérumszintjének emelkedése, testhőmérséklet emelkedése	

a. Spontán bejelentés alapján.

#### Kiválasztott mellékhatások leírása

##### *Meningitis*

Gyógyszerek intrathecalis úton történő beadása lehetséges súlyos fertőzések, például meningitis kockázatával jár, amely életveszélyes lehet. A betegeknek és az orvosoknak oda kell figyelniük a meningitisszel járó jellegzetes tünetekre és panaszokra (lásd 4.4 pont).

##### *Emelkedett kreatin-foszfokináz szint*

Az emelkedett kreatin-foszfokinázszint általában tünetmentes volt. Javasolt a kreatin-foszfokinázszint ellenőrzése. A kreatin-foszfokinázszint myopathia vagy rhabdomyolysis klinikai tüneteivel társuló progresszív vagy jelentős emelkedése esetén mérlegelendő a zikonotid abbahagyása (lásd 4.4 pont).

##### *Központi idegrendszeri mellékhatások*

A zikonotiddal kezelt betegek esetében gyakoriak a kognitív és neuropszichiátriai mellékhatások. A kognitív funkciók hanyatlása általában több hetes kezelés után jelentkezik. Akut pszichiátriai zavarokról, például hallucinációkról, paranoid reakciókról, ellenségességről, agresszivitásról, deliriumról, psychosiról és mániás reakciókról számoltak be zikonotiddal kezelt betegek esetében. Amennyiben a kognitív funkciók hanyatlása vagy neuropszichiátriai mellékhatások alakulnak ki, csökkenteni kell a zikonotid adagját vagy abba kell hagyni az alkalmazását, ugyanakkor az egyéb lehetséges okokat is mérlegelni kell. A zikonotid kognitív funkciókra gyakorolt hatásai általában a gyógyszer abbahagyása után 1-4 héten belül reverzibilisek, de néhány esetben tartósan fennmaradhatnak. A zikonotid intrathecalis alkalmazásának megkezdése előtt és után ajánlott a betegeknek neuropszichiátriai vizsgálaton részt venni (lásd 4.4 pont).

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

### **4.9 Túladagolás**

Intravénás infúziós vizsgálatokban egészséges férfi önkénteseknek adtak zikonotidot legfeljebb 70 000 µg/nap adagban vagy az ajánlott, intrathecalisan alkalmazható maximális napi infúziós adag 3200-szorosának megfelelő dózisban. Orthostaticus hypotensiot észleltek szinte az összes olyan vizsgált személynél, aki intravénásan kapott nagy mennyiségű zikonotidot.

Az intrathecalisan beadható ajánlott napi mennyiség maximum 21,6 µg/nap. A klinikai vizsgálatokban tervezetten, intrathecalisan beadott legnagyobb zikonotid dózis 912 µg/nap volt, amelyet 7 napon át tartó, emelkedő adagú titrálás végezetével értek el.

#### Tünetek

Egy klinikai vizsgálatban egy rákos férfibetegnél véletlenül zikonotid túladagolás történt. 744 µg zikonotidot adtak be intrathecalisan 24 óra lefolyása alatt (31 µg/óra), majd folytatták a kezelést a tervezett adagban, miután a fájdalomintenzitás vizuális analógskáláján (VASPI – Visual Analog Scale of Pain Intensity) az érték 82 milliméterről 2,5 milliméterre csökkent. Néhány betegnél, akik a maximális javasolt dózisonál nagyobb mennyiségben kaptak intrathecalisan zikonotidot, fokozott farmakológiai hatásokat észleltek, mint például ataxia, nystagmus, szédülés, stupor, csökkent éberség, izomgörcsök, zavartság, szedatív hatás, hypotensio, aphasia, beszédzavar, hányinger és hányás. Légzésdepressziót nem jeleztek. A legtöbb beteg a gyógyszer abbahagyását követő 24 órában, obszerváció mellett felépült.

#### Kezelés

Túladagolás esetén a gyógyszer fokozott farmakológiai hatásainak megszűntéig általános szupportív kezelést kell alkalmazni.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Analgetikumok, egyéb fájdalom- és lázcsillapítók, ATC-kód: N02BG08

#### Hatásmechanizmus

A zikonotid a *Conus magus* tengeri csiga mérgeiben található ω-konopeptid, az MVIIA szintetikus analógja. Az N-típusú kalcium csatorna blokkolók (NCCB) csoportjába tartozik. Az NCCB-k szabályozzák a neurotranszmitterek felszabadulását azokban a specifikus neuroncsoportokban, amelyek a fájdalominger továbbításának spinális szakaszáért felelősek. Kötődve ezekhez a neuronális, N-típusú kalcium-csatornához, a zikonotid meggátolja a kalcium feszültségfüggő áramlását a gerincvelő hátsó szarvának felszíni rétegében végződő primer nociceptív neuronok afferens végződéséhez. Ez pedig meggátolja a neurotranszmitterek (köztük a P-anyag) felszabadulását a neuronokból, következésképpen fájdalomérzet gerincvelői közvetítését.

#### Farmakodinámiás hatások

Habár statisztikailag szignifikáns összefüggést és logikus korrelációt figyeltek meg az intrathecalis beadást követő 1 óra múlva a cerebrospinalis folyadék (CSF) gyógyszer-szintje (AUC, C<sub>max</sub>) és a klinikai válasz fokmérője között, eddig még nem állítottak fel egzakt dózis–koncentráció–válasz összefüggéseket. Sok jól reagáló betegnél néhány órán belül csaknem maximális mértékű analgesiát lehet elérni a megfelelő dózis adásakor. Mindazonáltal, előfordulhat, hogy egyes betegeknek a maximális hatás csak körülbelül 24 óra elteltével jelentkezik. Ha az analgesia és a mellékhatások hasonló dózis mellett alakulnak ki, az egyes dózisemelések között minimum 48 órának kell eltelnie. A

mellékhatások kezeléséhez, szükség esetén, a gyógyszer adagja bármely mértékben csökkenthető (akár le is állítható az infúzió).

Habár véglegesen még nem igazolták, úgy tűnik, hogy az idegrendszeri mellékhatások, főképpen a szédülés, a hányinger és a megváltozott járás összefüggésben állnak a liquor gyógyszer szintjével.

Az ajánlásnak megfelelően lassan adott intrathecalis infúzió és a viszonylag gyors plazma clearance miatt az intrathecalis infúzió alkalmazása során alacsony plazmaexpozíció alakul ki (lásd 5.2 pont). Ennélfogva a szisztémás expozícióval összefüggő farmakológiai hatások várhatóan csak minimálisak lesznek.

A válasz kialakulásakor alkalmazott dózisok mediánja körülbelül 6,0 µg/nap, és a jól reagáló betegek körülbelül 75 %-ánál naponta  $\leq 9,6$  µg adására van szükség. A súlyos mellékhatások előfordulásának korlátozása érdekében az ajánlott maximális napi dózis 21,6 µg. Mindazonáltal, klinikai vizsgálatok során megfigyelték, hogy azon betegek, akik 3-4 hetes lassú titrálás után jól tolerálják a 21,6 µg/nap adagot, általában jól tűrik a magasabb (akár 48,0 µg/nap) dózisokat is.

Nincs bizonyíték a zikonotiddal szembeni farmakológiai tolerancia kialakulására. Mindazonáltal, tekintettel a kevés rendelkezésre álló adatra, a tolerancia kialakulásának lehetősége nem zárható ki. Amennyiben a zikonotid dózisát folyamatosan emelni kell, miközben hatás nem alakul ki, vagy a mellékhatások fokozódnak, az intrathecalis katéter átjárhatóságát célszerű ellenőrizni.

A szakirodalomban fellelhető korlátozott számú vizsgálatban egyéb adagolási rendeket is vizsgáltak, beleértve az adagolás alacsonyabb zikonotid-dózisokkal történő megkezdését és a bólusban való beadást.

Az alacsonyabb adagok folyamatos adásáról bebizonyosodott, hogy kevesebb mellékhatás mellett biztosítják a hatásosságot.

A bólusban való beadást értékelő vizsgálatok azt mutatják, hogy a bólus adagolás hasznos lehet azoknak a betegeknek a meghatározásában, akik számára hasznos lehet a zikonotid hosszú távú alkalmazása, ugyanakkor több mellékhatást eredményezhet, mint folyamatos infúzióban adva.

Ezek a vizsgálatok arra utalnak, hogy a zikonotid egyéb módokon történő adagolása lehetséges ugyan, a betegek korlátozott száma miatt azonban nem meggyőzőek az eredmények, és jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték ahhoz, hogy határozott ajánlást lehessen adni ezekre az egyéb adagolási rendekre vonatkozóan.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Három placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban tanulmányozták az intrathecalis zikonotidot.

Két, összesen 366 beteg bevonásával végzett, rövid távú vizsgálatban (95-001 jelzésű: rákos fájdalom és 96-002 jelzésű: nem rákos eredetű fájdalom) igazolták az intrathecalis zikonotid hatékonyságát a súlyos krónikus fájdalom csillapításában, elsődleges hatékonysági mutatóként a fájdalomintenzitás vizuális analóg skála (VASPI) értékének százalékos változását mérve. Ezek a vizsgálatok rövid ideig tartottak (5 illetve 6 nap), és gyorsabb ütemben emelték a dózist, és nagyobb adagokat használtak, mint ahogy az a 4.2 pontban ajánlott.

Hatékonysági adatok a 95-001 jelzésű vizsgálatban

Paraméter	Kezdeti terápiás besorolás		p-érték
	Zikonotid (n = 71)	Placebo (n = 40)	
Kiinduláskor mért átlagos VASPI-érték milliméterben (SD)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	–
Az első titrálás végén mért átlagos VASPI-érték milliméterben (SD)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	–
A VASPI-érték javulása az első titrálási szakasz végén, %-ban kifejezve (SD)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Reagálók <sup>a</sup> n (%)	34 (47,9%)	7 (17,5%)	0,001
A titrálás végén alkalmazott dózis (µg/hr)			
Átlag	0,91		
Medián	0,60		
Tartomány	0,074 – 9,36		

<sup>a</sup> Reagálónak tekintették azokat a betegeket, akiknél 1) a VASPI-érték  $\geq 30\%$ -os csökkenést mutatott a kiindulási értékhez képest; 2) az egyidejűleg használt opioid analgetikum adagja azonos maradt vagy csökkent; és akiknél 3) az infúzió megkezdése előtt használtak opiátokat és annak típusán nem változtattak.

SD – standard deviáció

# Hatékonysági adatok a 96-002 jelzésű vizsgálatban

Paraméter	Kezdeti terápiás besorolás		p-érték
	Zikonotid (n = 169) <sup>b</sup>	Placebo (n = 86)	
Kiinduláskor mert átlagos VASPI-érték milliméterben (SD)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	–
Az első titrálás végén mert átlagos VASPI-érték milliméterben (SD)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	–
A VASPI-érték javulása az első titrálási szakasz végén, %-ban kifejezve (SD)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Reagálók <sup>a</sup> n (%)	57 (33,7%)	11 (12,8%)	< 0,001
A titrálás végén alkalmazott dózis (µg/hr)			
Átlag	1,02		
Medián	0,50		
Tartomány	0,019 – 9,60		

<sup>a</sup>Reagálónak tekintették azokat a betegeket, akiknél 1) a VASPI-érték  $\geq 30\%$ -os csökkenést mutatott a kiindulási értékhez képest; 2) az egyidejűleg használt opioid analgetikum adagja azonos maradt vagy csökkent; és akiknél 3) az infúzió megkezdése előtt használtak opiátokat és annak típusán nem változtattak.

<sup>b</sup>A titrálási folyamat végén 164 beteg határozott meg VASPI-értéket zikonotid kezelésre vonatkozóan. SD – standard deviáció.

A 95-001 jelzésű (rákos fájdalom) és 96-002 jelzésű (nem rákos eredetű fájdalom) vizsgálatokban a fájdalmak különböző eredetűek voltak: főképp csontáttétből adódó (n = 34) csontfájdalom (n = 38); myelopathia (n = 38), az utóbbi csoporthoz tartozó betegek fele bénulással járó gerincvelő sérülést szenvedett el (n = 19); neuropathia (n = 79); radiculopathia (n = 24); főleg a háti régióban végzett sikertelen sebészeti beavatkozást követően kialakult (n = 82) gerincfájdalom (n = 91), illetve egyéb eredetű fájdalom (n = 82). Néhány betegnél a fájdalomnak több oka is volt. Az intrathecalis zikonotid hatékonysága minden csoportban egyértelmű volt.

A 301 jelzésű vizsgálat (n = 220) hosszabb ideig tartott (21 nap), az intrathecalis zikonotid dózisát óvatosabb emeléssel titrálták ki, és kisebb adagot használtak, és azokat a betegeket vonták be akik a három vizsgálat beteganyagában a terápiára leginkább refrakter betegek voltak. A 301 jelzésű vizsgálatban részt vevő betegek egyikénél sem járt sikerrel a kombinált analgetikumok intrathecalis alkalmazása, és a kezelőorvosok szerint a betegek 97%-a nem reagált az aktuálisan elérhető kezelési módok egyikére sem. A betegek többsége gerincfájdalommal küzdött (n = 134), amely főképpen sikertelen hátszékészeti beavatkozás után alakult ki (n = 110); kisebb részük neuropathias volt (n = 36). Csak öt betegnek volt rákos eredetű fájdalma. Az elsődleges végpont a VASPI-érték százalékos változása volt. Az intrathecalis zikonotid a 301 jelzésű vizsgálatban kevésbé bizonyult hatékonynak, mint az előző két, rövid távú vizsgálatban. A mellékhatások előfordulási gyakorisága és súlyossága szintén mérsékeltebb volt.

## Hatékonysági adatok a 301 jelzésű vizsgálatból

Paraméter	Kezdeti terápiás besorolás		p-érték
	Zikonotid (n = 112)	Placebo (n = 108)	
Kiinduláskor mért átlagos VASPI-érték milliméterben (SD)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Az első titrálás végén mért átlagos VASPI-érték milliméterben (SD)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	–
A VASPI-érték javulása az első titrálási szakasz végén, %-ban kifejezve (SD)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Reagálók <sup>a</sup> n (%)	18 (16,1%)	13 (12,0%)	0,390
A titrálás végén alkalmazott dózis (µg/hr)			
Átlag	0,29		
Medián	0,25		
Tartomány	0,0 – 0,80		

<sup>a</sup>Reagálónak tekintették azokat a betegeket, akiknél a VASPI-érték  $\geq 30\%$ -os csökkenést mutatott a kiindulási értékhez képest.

SD – standard deviáció.

## Kombinációs vizsgálatok IT morfinnal

A 201 és 202 jelzésű klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy az IT zikonotid és IT morfin kombinációja képes a fájdalom hatékony enyhítésére és az opiát szisztémás alkalmazásának csökkentésére huzamosabb időn át azoknál a betegeknél, akiknek a fájdalma nem volt megfelelően kontrollálható az IT zikonotid maximális tolerálható dóziséval (medián 8,7 µg/nap, átlag 25,7 µg/nap – 201 jelzésű vizsgálat), vagy kizárólag IT morfinnal (202 jelzésű vizsgálat). Az IT zikonotidnak az IT morfin stabil adagjához történő hozzáadásakor éppúgy, mint az IT zikonotid monoterápia elkezdésekor, előfordulhatnak pszichotikus mellékhatások (pl. hallucinációk, paranoid reakciók), vagy a gyógyszeresedés abbahagyása a fokozott mellékhatások miatt (lásd 4.5 pont).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A zikonotid liquorbeli farmakokinetikáját krónikus fájdalommal küzdő betegeknél, 1 - 10 µg zikonotid tartalmú intrathecalis infúzió egy órán át történő alkalmazása után vizsgálták. Vizsgálták a plazmabeli farmakokinetikát is (0,3 – 10 µg/ttkg/24 óra) intravénás adagolás után. Az intrathecalis és intravénás adagolás farmakokinetikai adatait az alábbiakban foglaljuk össze.

### A zikonotid farmakokinetikája liquor cerebrospinalisban és a plazmában [átlag ± SH (medián)]

Alkalmazás módja	Folyadék tér	Betegek száma	CL (ml/perc)	V <sub>d</sub> (ml)	t <sub>1/2</sub> (óra)
Intrathecalis	Liquor	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
Intravénás	Plazma	21	270 ± 44 (260)	30,460 ± 6,366 (29,320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

CL = clearance; V<sub>d</sub> = megoszlási térfogat; t<sub>1/2</sub> = felezési idő

### Felszívódás

Egy órás intrathecalis alkalmazást követően (1 – 10 µg), mind a kumulatív expozíció (AUC; tartomány: 83,6 – 608 ng/h/ml), mind a csúskoncentráció (C<sub>max</sub>; tartomány: 16,4 – 132 ng/ml) értékei változóak voltak, és dózis dependenciát mutattak, habár csak megközelítő dózis arányosság mutatkozott. Folyamatos ( $\geq 48$  óra) intrathecalis infúzió ( $\leq 21,6$  µg/nap) adása mellett a plazmakoncentráció viszonylag alacsony, jellemzően a kimutatási határ alatt volt (azaz a betegektől származó plazmaminták körülbelül 80%-ában nem volt mérhető mennyiségű gyógyszer; 0,04 ng/ml).

Hosszú távú IT alkalmazást (akár 9 hónapon keresztül) követően sem észlelték a zikonotid felhalmozódását a plazmában.

#### Eloszlás

A zikonotid liquorbeli megoszlási térfogatának mediánja ( $V_d$ ; 99 ml) a gerinccsatornában levő cerebrospinalis folyadék térfogata (körülbelül 75 ml) és a liquor össztérfogata (körülbelül 130 ml) között van. Úgy tűnik, hogy a zikonotid főképp a cerebrospinalis folyadékban oszlik el, míg nem a szisztémás keringésbe kerül. A szisztémás keringésbe jutáskor a zikonotid nagyobb mértékben felhígul, lévén a plazma megoszlási térfogata körülbelül 30 l, és csak körülbelül 53%-ban kötődik (aszpecifikusan) a humán plazmafehérjékhez.

#### Biotranszformáció

A zikonotid egy peptid, amely 25, természetesen előforduló, L-konfigurációjú aminosavból áll, és amely jelentősebb mértékben nem metabolizálódik a cerebrospinalis folyadékban. A szisztémás keringésbe való bejutást követően a zikonotidot elsősorban a legtöbb szervben (például vesében, májban, tüdőben, izmokban, stb.) általánosan előforduló peptidázok/proteázok hasítják el proteolissal, amelynek során peptid töredékekre és az egyes alkotó aminosavakra bomlik le. A keletkező szabad aminosavakat celluláris transzportrendszerek veszik fel, és ezután vagy az általános közti anyagcsere folyamatokba lépnek be, vagy bioszintetikus folyamatok alapanyagaiként hasznosulnak. Ezen peptidázok széles körű elterjedtsége miatt nem valószínű, hogy máj- vagy veseelégtelenség befolyásolná a zikonotid szisztémás kiürülését. A keletkező sokféle peptid biológiai aktivitása pontosan még nem ismert. Kevésbé valószínű, hogy a zikonotid bomlástermékeinek jelentősebb biológiai aktivitása lenne, mivel az egyes peptidlánc struktúrákból álló peptidek N-típusú feszültségfüggő kalcium csatornákhöz való kötődési affinitása több nagyságrenddel alacsonyabb, mint az anyavegyületé (zikonotid).

#### Elimináció

A zikonotid átlagos clearance-e (0,38 ml/perc) közelítőleg megegyezik a felnőtt emberi szervezet cerebrospinalis folyadékának turnover-ével (0,3 – 0,4 ml/perc). Úgy tűnik tehát, hogy a zikonotid főképp a cerebrospinalis folyadékból eliminálódik (átlagosan 4,6 óra alatt) a liquornak a központi idegrendszerből történő nagy mennyiségű kiáramlásával az arachnoidea villusain keresztül, majd bejut a szisztémás keringésbe. Zikonotid intrathecalis alkalmazását követően igen alacsony plazmakoncentráció észlelhető, egyrészt az intrathecalis infúzió lassú beadási üteme, másrészt a viszonylag gyors plazma kiürülés miatt. Az átlagos plazma eliminációs felezési idő ( $t_{1/2}$ ) 1,3 óra. A zikonotid egy viszonylag alacsony molekulásúlyú peptid ( $M = 2639$ ), amely kifiltrálódik a veseglomerulusokon át, de intravénás infúzió adása után csak minimális mértékben ( $< 1\%$ ) jelenik meg az emberi vizeletben. Ennek az az oka, hogy a kifiltrálódott hatóanyag csaknem teljes mértékben gyors endocitózisra kerül, majd visszakerül a szisztémás keringésbe.

#### Vese- és májkárosodás

A vese- vagy májműködési zavar hatásának értékelésére nem végeztek szabályszerű vizsgálatokat, mivel azonban a peptidázok különböző szervekben megtalálhatók, nem várható, hogy a vese- vagy májműködési zavar jelentősen befolyásolná a zikonotid szisztémás expozícióját.

#### Egyéb speciális betegpopulációk

Annak ellenére, hogy csak kevés adat áll rendelkezésünkre, intrathecalis alkalmazás után a zikonotid cerebrospinalis folyadékban kialakult eloszlására sem a rassznak, sem a magasságnak, sem a nemnek, sem az életkornak nincs nyilvánvaló hatása.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A nem klinikai vizsgálatok során csak a maximális humán expozíciót jóval meghaladó expozíciónak voltak következményei, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége.

Patkányoknál és kutyáknál végzett szubkrónikus folyamatos intrathecalis infúziós vizsgálatokban a klinikailag javasolt maximális 21,6 µg/nap (mg/ttkg alapon számolva) intrathecalis infúziós dózist minimum nyolcszorosával meghaladó dózisok mellett viselkedésváltozásokat észleltek. Ezeket a

hatásokat a zikonotid fokozott farmakológiai hatásának, és nem neurotoxikus károsodásnak vagy célszervkárosodásnak tulajdonították. Megfigyeltek átmeneti és reverzibilis idegrendszeri hatásokat (tremort, koordinálatlan mozgást, hyper- és hypoaktivitást).

Az N-típusú kalcium csatornák folyamatos blokkolásának a neuronok működésére gyakorolt hosszú távú hatásait még nem vizsgálták állatkísérletekben. Az idegrendszeri jelátvitelben bekövetkező változásokat nem tanulmányozták még kísérleti állatokban. A zikonotid nem indukál bakteriális génmutációt és nem genotoxikus. A zikonotid karcinogén potenciáljának vizsgálata céljából hosszú távú állatkísérletet nem végeztek. Mindazonáltal a zikonotid nem indukált sejttáladakulást az *in vitro* szíriai hörcsögembrió (SHE) modellben, és kutyáknál történt szubkrónikus intrathecalis alkalmazás után sem fokozta a sejtostódást (prekancerózus elváltozás kialakulása), vagy az apoptózist.

Patkányokon végzett fertilitási vizsgálatokban a hímeknél nem észleltek hatást, míg a nőstényeknél csökkent a sárgatest mérete, a beágyazódási helyek és az élő embriók száma. Az emberek számára ajánlott maximális intrathecalis dózis alkalmazásakor a humán expozíció legfeljebb 2300-szorosának megfelelő szisztémás expozíció mellett patkányokban nem észleltek a női reprodukcióra és a posztntális fejlődésre káros hatást.

A zikonotid nem bizonyult teratogénnek patkányokon és nyulakon a humán plazmaszintnél < 100 dózisban.

Ezen eredmények alapján a zikonotid nem jelent különleges veszélyt az emberre, mivel e hatások kiváltásához viszonylag magas szisztémás koncentráció volt szükséges patkányoknál és nyulaknál.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Metionin  
Nátrium-klorid  
Injekcióhoz való víz  
Sósav (pH szabályozó)  
Nátrium-hidroxid (pH szabályozó)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

4 év.

#### Felbontás utáni felhasználhatósági időtartam (hígított készítmény)

Az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitását 37 °C-on 60 napon át őrzi meg.

Mikrobiológiai szempontból a hígított készítményt azonnal az infúziós pumpába kell juttatni. Amennyiben az oldat nem kerül azonnali felhasználásra, az elkészített oldat felhasználás előtti tárolásának ideje és a tárolás módja tekintetében a felhasználónak kell vállalnia a felelősséget, de általában nem lehet hosszabb, mint 24 óra 2°C – 8°C közötti hőmérsékleten, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött és validált aseptikus körülmények között végezték el.

## 6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

## 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Fluorozott polimerrel bevont butil gumidugóval lezárt I-es típusú injekciós üveg.

Az injekciós üveg 20 ml infúzióhoz való oldatot tartalmaz.

Dobozonként egy injekciós üveg.

## 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Amennyiben hígításra van szükség, a Prialtot felhasználás előtt aseptikus körülmények között, tartósítószermentes, 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal kell felhígítani. Az infúziós pumpában lévő oldat töménysége nem lehet kevesebb 5 µg/ml-nél külső pumpa, illetve 25 µg/ml-nél belső pumpa esetén.

A szigorú aseptikus eljárás elvei követendők az infúziós oldat előállítása és kezelése, valamint a pumpa újratöltése közben. A betegnek és az egészségügyi személyzetnek ismernie kell a külső, illetve a belső infúziós rendszer használatának szabályait, és tudatában kell lenniük a fertőzésekkel szembeni védekezés szükségességének.

A pumpákra vonatkozó pontos használati útmutatást a gyártó cégtől kell beszerezni.

A Prialt a fentebb előírt koncentrációkban kémiaileg és fizikailag kompatibilisnek bizonyult a beültethető Synchromed pumpával és a külső CADD-Micro pumpával. Az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitását Synchromed pumpában, 37 °C-on 14 napon át őrzi meg abban az esetben, ha a pumpába első alkalommal kerül a gyógyszer. Az első adagot tehát 14 nap múlva ki kell cserélni.

Olyan Synchromed pumpában, amelybe nem először kerül a gyógyszer, a Prialt 37 °C-on 60 napon keresztül marad stabil. A készítmény CADD-Micro pumpában, szobahőmérsékleten, 21 napon át őrzi meg stabilitását.

A megadott technikai adatok kizárólag tájékoztatásul szolgálnak, nem hivatottak az egészségügyi szolgáltatók döntésének befolyásolására. Csak a Synchromed-del és a CADD-Micro pumpákkal egyenértékű, CE-jelzéssel ellátott pumpákat lehet használni a Prialt beviteléhez.

Korábban más gyógyszerek beadásához használt pumpákat, a Prialt-tal való feltöltés előtt három alkalommal át kell mosni 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való (tartósítószermentes) nátrium-klorid oldattal. Levegő bekerülését a pumpa tárolójába, illetve a fecskendőbe a minimumra kell csökkenteni, mivel az oxigén elbonthatja a zikonotidot.

A kezelés megkezdése előtt a belső pumpát 3 alkalommal át kell mosni 2 ml, 25 µg/ml koncentrációjú Prialt oldattal. Először használt pumpa esetén a Prialt koncentrációja csökkenhet az eszköz felszínén való megtapadás és/vagy a reziduális terekben való felhígulás miatt. Ezért a Prialt első alkalommal való használatakor a tárolót 14 nap után ki kell üríteni, és újra fel kell tölteni. Ezt követően a pumpát mindig 60 nap után kell kiüríteni, majd újratölteni.

A Prialtot felhasználás előtt ellenőrizni kell, nem látható-e benne szemcsés anyag vagy elszíneződés. Elszíneződött, zavaros, vagy szemcsés anyagot tartalmazó oldat nem használható fel.

Csak egyszeri használatra. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/04/302/004 – 20 ml oldatos infúzió

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2005. február 21.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. szeptember 18.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Prialt 100 mikrogramm/ml oldatos infúzió

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az oldat 1 millilitere 100 µg zikonotidot tartalmaz (acetát formájában).

Az 1 ml-es injekciós üveg 100 µg zikonotid (acetát formájában).

A 2 ml-es injekciós üveg 200 µg zikonotid (acetát formájában).

Az 5 ml-es injekciós üveg 500 µg zikonotid (acetát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos infúzió (infúzió).

Tiszta, színtelen oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A zikonotid használata felnőttek olyan súlyos, krónikus fájdalma esetén javallott, ahol a beteg kezelése intrathecalis (IT) fájdalomcsillapítást tesz szükségessé.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Zikonotid-kezelést csak olyan orvos végezhet, aki jártas a gyógyszerek intrathecalis (IT) alkalmazásában.

#### Adagolás

*Felnőttek (beleértve a  $\geq 65$  éves betegeket is)*

A zikonotid kezdő adagja 2,4 µg/nap, végső dózisát pedig egyénre szabottan, a beteg fájdalomcsillapítóra adott reakciójától és a mellékhatásoktól függően kell kititrálni. Az adag kititrálása során a dózis naponta  $\leq 2,4$  µg-mal emelhető a maximálisan adható 21,6 µg/nap adagig. A dózisemelések között minimálisan 24 órának kell eltelnie; biztonsági szempontból javasolt 48 óras vagy még hosszabb intervallumot tartani. Szükség esetén, a mellékhatások enyhítése érdekében, a gyógyszer adagja bármilyen mértékben csökkenthető (az infúzió akár le is állítható). A kezelésre kielégítően reagáló betegek körülbelül 75 %-ánál  $\leq 9,6$  µg/nap dózis alkalmazására van szükség.

#### *Károsodott veseműködés*

Károsodott veseműködésű betegek körében nem végeztek vizsgálatokat. Károsodott veseműködésű beteg zikonotid kezelésekor körültekintéssel kell eljárni.

## *Károsodott májműködés*

Károsodott májműködésű betegek körében nem végeztek vizsgálatokat. Károsodott májműködésű beteg zikonotid kezelésekor körültekintően kell eljárni.

## *Gyermekek*

A zikonotid biztonságosságát és hatásosságát 0-18 éves gyermekek esetében nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

## Az alkalmazás módja

Intrathecalis alkalmazás.

A zikonotidot intrathecalis katéteren keresztül, folyamatos infúzióban kell beadni, olyan külső vagy belsőleg beépített mechanikus infúziós pumpa segítségével, amellyel pontosan meghatározott térfogat adható be. Mivel az intrathecalis térben végződő katéterek tartós alkalmazásával összefüggő meningitis kialakulásának kockázata külső katéter infúziós rendszer használata esetén nagyobb, a zikonotid tartós alkalmazása esetén belső rendszerek használata ajánlott (lásd 4.4 pont). Külső katéter rendszer csak abban az esetben alkalmazható, ha belső rendszer nem ültethető be.

Kisebbségi adag zikonotid alkalmazása esetén, például az adag kititrálásának a kezdetén, felhasználás előtt a zikonotidot tartósítószer-mentes, 9 mg/ml (0,9 %-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell hígítani.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

## **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

IT kemoterápiával kombinációban (lásd 4.5 pont).

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

### Hosszú távú alkalmazás

Habár a zikonotidot hosszú távú, nyílt, hatékonysági és biztonságossági klinikai vizsgálatokban tanulmányozták, 3 hétnél tovább tartó, kontrollált vizsgálatokat nem végeztek (lásd 5.1 pont). A gerincvelőt érintő, hosszú távú lokális toxikus hatások lehetőségét nem zárták ki, és e téren korlátozott számú preklinikai adat áll rendelkezésre (lásd 5.3 pont). Ezért a hosszú távú alkalmazás során óvatosan kell eljárni.

### Fertőzés kockázata

A gyógyszer intrathecalis (IT) beadási módja magában hordozza az esetlegesen súlyos fertőzések, mint például az akár életet veszélyeztető agyhártyagyulladás kialakulásának kockázatát. A katéter mentén vagy az infúziós rendszer véletlen szennyeződése kapcsán bejutó mikroorganizmusok okozta agyhártyagyulladás - főleg külső infúziós rendszer esetén - az intrathecalis gyógyszerbevitel ismert szövődménye.

Mind a betegnek, mind az orvosnak fokozottan figyelnie kell az agyhártyagyulladás típusos panaszaira és tüneteire.

Még nem határozták meg a katétervég optimális helyzetét az intrathecalis téren belül. A katéter végének alsóbb szintű pozicionálásával (például a lumbális szinten) csökkenthető a zikonotid alkalmazásával összefüggő neurológiai mellékhatások gyakorisága. A katéter végének pozicionálását

éppen ezért gondosan mérlegelni kell, hogy a gyógyszer megfelelően eljusson a gerinc fájdalomérző szakaszaihoz, de koncentrációja minimális legyen az agyi szinteken.

Eddig csak kevés beteg kapott együtt szisztémás kemoterápiás szert és intrathecalis zikonotidot. Óvatosan kell eljárni, ha szisztémás kemoterápiában részesülő beteg zikonotid kezelést kap (lásd 4.5 pont).

#### A kreatin-kinázszint emelkedése

Intrathecalis zikonotidot kapó betegeknél gyakran megemelkedik a kreatinin-kináz szintje, ami általában tünetmentes. A kreatinin-kináz szintjének progresszív emelkedése ritkán fordul elő. Mindazonáltal, ajánlott a kreatinin-kináz szintjének időszakos ellenőrzése. Progresszív emelkedés, illetve myopathia vagy rhabdomyolysis klinikai képével társuló szignifikáns mértékű enzimszint-emelkedés esetén megfontolandó a zikonotid kezelés abbahagyása.

#### Túlérzékenységi reakciók

A klinikai vizsgálatok során nem észleltek túlérzékenységi reakciót (ide értve az anafilaxiát is), és úgy tűnik, hogy az intrathecalisan alkalmazott zikonotid immunogenitása csekély. Mindazonáltal nem zárható ki a súlyos allergiás reakciók előfordulásának lehetősége, és anafilaxiás reakciókról érkeztek spontán bejelentések.

#### Kognitív és neuropszichiátriai mellékhatások

Zikonotiddal kezelt betegek körében gyakran észlelhetők kognitív és neuropszichiátriai mellékhatások, főképp zavartság. A kognitív hanyatlás jellemzően több hetes kezelést követően lép fel. Zikonotiddal kezelt betegek esetében a következő reakciók előfordulásáról számoltak be: heveny pszichiátriai rendellenességek, úgymint hallucinációk, paranoid reakciók, ellenséges viselkedés, agresszivitás, delírium, pszichózis és mániás reakciók. Kognitív funkcióromlás vagy neuropszichiátriai mellékhatás jeleinek, illetve tüneteinek észlelése esetén a zikonotid dózisát csökkenteni kell, vagy a gyógyszert el kell hagyni, de egyéb tényezők oki szerepe is mérlegelendő. A zikonotid kognitív hatásai jellemzően a gyógyszer elhagyását követően 1 – 4 héttel megszűnnek, bár egyes esetekben tartósan fennállhatnak. A zikonotid intrathecalis alkalmazásának megkezdése előtt és után ajánlott a betegeknek neuropszichiátriai vizsgálaton részt venni.

A súlyos krónikus fájdalommal küzdő betegek körében az átlag népességhez képest nagyobb az öngyilkosság és az öngyilkossági kísérletek előfordulási gyakorisága. A zikonotid okozhat depressziót, illetve súlyosbíthatja a már fennálló depressziót, ami az arra hajlamos betegnél fokozza az öngyilkosság kockázatát.

#### Központi idegrendszeri depresszió

A zikonotid alkalmazása közben a betegek ébersége csökkent. A beteg általában nem veszti el az eszméletét és a légzés sem válik depresszálttá. Ez az állapot önmagától megszűnhet, de a zikonotid adását abba kell hagyni, amíg ez be nem következik. Ezeknek a betegeknek nem javasolt a zikonotid ismételt adása. Az egyidejűleg alkalmazott, a központi idegrendszert depresszááló gyógyszerek elhagyását is mérlegelni kell, mivel ezek is hozzájárulhatnak az éberség csökkenéséhez.

### **4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

A zikonotiddal speciális, klinikai gyógyszerkölcsönhatás-vizsgálatot nem végeztek. Mindazonáltal a zikonotid alacsony plazmaszintje, az ubikviter peptidázok általi lebontása és a viszonylag alacsony kötődése a plazmafehérjéhez (lásd 5.2 pont) valószínűtlenné teszi, hogy a zikonotid és egyéb gyógyszerek között metabolizmuson alapuló vagy plazma protein kizsórítási interakciók alakuljanak ki.

Nincs klinikai adat az intrathecalis kemoterápia és az intrathecalis zikonotid kölcsönhatására vonatkozóan. A zikonotid és az intrathecalis kemoterápia kombinált alkalmazása kontraindikált (lásd 4.3 pont).

Csak kevés beteg kapott eddig együtt szisztémás kemoterápiás szert és intrathecalis zikonotidot. Óvatosan kell eljárni szisztémás kemoterápiában részesülő beteg zikonotid kezelésekor (lásd 4.4 pont).

Specifikus peptidázokat/proteázokat befolyásoló gyógyszerek várhatóan nem befolyásolják a zikonotid plazmaexpozícióját. Igen kis számú klinikai vizsgálati eredmény alapján sem az angiotenzin konvertáló enzim gátlók (például benazepril, lizinopril és moexipril), sem a HIV proteáz-inhibitorok (például ritonavir, szakinavir, indinavir) nincsenek nyilvánvaló hatással a zikonotid plazmaexpozíciójára.

A zikonotid nem lép kölcsönhatásba az opiát receptorokkal. Amennyiben a zikonotid-kezelés bevezetésekor az opiátszármazék adását felfüggesztik, az opiátot csak fokozatosan szabad elvonni. Az intrathecalisan adagolt opiát elvonásakor az IT opiát infúzió adagját fokozatosan, hetek alatt kell lecsökkenteni, és farmakológiai egyenértékű dózisú orális opiátszármazék adására kell áttérni. Intrathecalisan alkalmazott morfin stabil adagjához lehet IT zikonotidot adni (lásd 5.4 pont), de nagy gondossággal kell eljárni, mivel a 202 jelzésű vizsgálatban nagy arányban figyeltek meg neuropszichiátriai mellékhatásokat (zavartság/zavart gondolkodás, paranoiás reakciók és hallucinációk, továbbá járászavar), amelyek némelyike súlyos volt, annak ellenére, hogy csak kis adagban alkalmaztak zikonotidot. Hányást és anorexiát, továbbá perifériás ödémát is megfigyeltek, amikor IT zikonotidot adtak IT morfinhoz. Az IT morfin IT zikonotid stabil adagjához történő hozzáadását a betegek jobban tolerálták (beszámoltak pruritus előfordulásáról) (lásd 5.1 pont).

A zikonotid és szisztémás baklofén, klonidin, bupivakain vagy propofol együttes adásakor gyakrabban észleltek aluszékonyságot, ezért jelenleg együttes alkalmazásuk nem javasolt.

Nincs adat a parciális opioid agonisták (például buprenorfin) és a zikonotid egyidejű alkalmazását illetően.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Terhesség

A zikonotid terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A zikonotid alkalmazása nem javallt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

##### Szoptatás

Nem ismert, hogy a zikonotid/metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

Az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A zikonotid alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

##### Termékenység

A zikonotiddal emberekkel nem végeztek specifikus vizsgálatokat a termékenységre gyakorolt hatások értékelésére. Egy patkányokkal végzett hím és nőstény fertilitási vizsgálatban a hímeknél nem figyeltek meg hatásokat, míg nőstényeknél a sárgatestek, a beágyazódási helyek és az élő embriók számában bekövetkezett csökkenést figyeltek meg (lásd 5.3 pont).

#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A zikonotid közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A zikonotid zavartságot, aluszékonyságot és egyéb neurológiai mellékhatásokat okozhat, ezért a betegeknek, amennyiben érintettek, tanácsolni kell, hogy ne vezessenek, illetve ne kezeljenek gépeket.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A zikonotid folyamatos intrathecalis infúzió formájában történő alkalmazásának biztonságosságát több mint 1400 betegnél vizsgálták, heveny és krónikus fájdalommal foglalkozó vizsgálatok keretében. A kezelés időtartama az egy órás bolus infúzió és a több mint 6 éven át tartó folyamatos alkalmazás közti időintervallum között változott. A medián expozíciós idő 43 nap volt. Az infúzió dózisa 0,03 – 912 µg/nap között változott, a végső dózisok mediánja 7,2 µg/nap volt.

A klinikai vizsgálatok során a betegek 88%-a tapasztalt mellékhatásokat. A hosszú távú klinikai vizsgálatokban a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: szédülés (42%), hányinger (30%), nystagmus (23%), zavartság (25%), járászavar (16%), memóriazavar (13%), homályos látás (14%), fejfájás (12%), gyengeség (13%), hányás (11%) és aluszékonyság (10%). A mellékhatások többsége enyhe-középsúlyos volt és idővel elmúlt.

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Egyéb megjegyzés hiányában a táblázat a zikonotid intrathecalis alkalmazását vizsgáló klinikai vizsgálatok során (rövid és hosszú távú expozíció) jelentett mellékhatások incidenciáját tartalmazza. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő gyakoriság szerint kerülnek megadásra.

Nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ )

Gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )

Nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ )

Ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ )

Nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ )

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			szepszis, meningitis	
Immunrendszeri betegségek és tünetek				Anafilaxiás reakció <sup>a</sup>
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		csökkent étvágy, étvágytalanság		
Pszichiátriai kórképek	zavartság	szorongás, akusztikus hallucináció, álmatlanság, nyugtalanság, dezorientáció, hallucináció, vizuális hallucináció,	delírium, pszichotikus zavar, öngyilkossági gondolatok, öngyilkossági kísérlet, gondolatelakadás, szokatlan álmok, agresszivitás	

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
		depresszió, paranoia, ingerlékenység, súlyosbodott depresszió, idegesség, érzelmi labilitás, tudatállapot változása, súlyosbodó szorongás, fokozódó zavartság		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	szédülés, nystagmus, memóriazavar, fejfájás, aluszékonyság	dysarthria, emlékezetkiesés, dysgeusia, tremor, egyensúlyzavar, ataxia, aphasia, égő érzés, sedatio, paraesthesia, hypaesthesia, figyelemzavar, beszédzavar, areflexia, koordinációs zavar, testhelyzettel összefüggő szédülés, kognitív zavar, hyperaesthesia, hyporeflexia, ageusia, csökkent éberség, dysaesthesia, parosmia, mentális károsodás	inkoherencia, eszméletvesztés, kóma, stupor, görcsrohamok, cerebrovascularis történés, encephalopathia	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	homályos látás	kettős látás, látászavar, fotofóbia		
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		forgó jellegű szédülés, fülzúgás		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			pitvarfibrilláció	
Érbetegségek és tünetek		orthostaticus hypotensio, hypotensio		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		légszomj	respirációs distress	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hányinger, hányás	hasmenés, szájszárazság, székrekedés, fokozódó hányinger, felhasi fájdalom	dyspepsia	
A bőr és a bőr alatti		bőrviszketés,	kiütés	

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
szövet betegségei és tünetei		fokozott izzadás		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		végtagfájdalom, izomfájdalom, izomrángás, izomgörcsök, izomgyengeség, ízületi fájdalom, végtagvizenyő	rhabdomyolysis, myositis, hátfájás, izomremegés, nyakfájás	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		vizeletretenció, nehezen induló vizelet, dysuria, vizelet inkontinencia	heveny veseelégtelenség	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	járászavar, gyengeség	levertség, láz, letargia, perifériás oedema, hidegrázás, elesés, mellkasi fájdalom, hidegérzet, fájdalom, nyugtalanságérzés, a fájdalom fokozódása	járársnehezítettség	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		szérum kreatinin-foszfokináz szintjének emelkedése, testsúlycsökkenés	kóros elektrokardiogram, aszpartát-aminotranszferáz szintjének emelkedése, izomeredetű kreatin-foszfokináz szérumszintjének emelkedése, testhőmérséklet emelkedése	

a. Spontán bejelentés alapján.

#### Kiválasztott mellékhatások leírása

##### *Meningitis*

Gyógyszerek intrathecalis úton történő beadása lehetséges súlyos fertőzések, például meningitis kockázatával jár, amely életveszélyes lehet. A betegeknek és az orvosoknak oda kell figyelniük a meningitisszel járó jellegzetes tünetekre és panaszokra (lásd 4.4 pont).

##### *Emelkedett kreatin-foszfokináz szint*

Az emelkedett kreatin-foszfokinázszint általában tünetmentes volt. Javasolt a kreatin-foszfokinázszint ellenőrzése. A kreatin-foszfokinázszint myopathia vagy rhabdomyolysis klinikai tüneteivel társuló progresszív vagy jelentős emelkedése esetén mérlegelendő a zikonotid abbahagyása (lásd 4.4 pont).

##### *Központi idegrendszeri mellékhatások*

A zikonotiddal kezelt betegek esetében gyakoriak a kognitív és neuropszichiátriai mellékhatások. A kognitív funkciók hanyatlása általában több hetes kezelés után jelentkezik. Akut pszichiátriai zavarokról, például hallucinációkról, paranoid reakciókról, ellenségességről, agresszivitásról,

deliriumról, psychosisról és mániás reakciókról számoltak be zikonotiddal kezelt betegek esetében. Amennyiben a kognitív funkciók hanyatlása vagy neuropszichiátriai mellékhatások alakulnak ki, csökkenteni kell a zikonotid adagját vagy abba kell hagyni az alkalmazását, ugyanakkor az egyéb lehetséges okokat is mérlegelni kell. A zikonotid kognitív funkciókra gyakorolt hatásai általában a gyógyszer abbahagyása után 1-4 héten belül reverzibilisek, de néhány esetben tartósan fennmaradhatnak. A zikonotid intrathecalis alkalmazásának megkezdése előtt és után ajánlott a betegeknek neuropszichiátriai vizsgálaton részt venni (lásd 4.4 pont).

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladagolás**

Intravénás infúziós vizsgálatokban egészséges férfi önkénteseknek adtak zikonotidot legfeljebb 70 000 µg/nap adagban vagy az ajánlott, intrathecalisan alkalmazható maximális napi infúziós adag 3200-szorosának megfelelő dózisban. Orthostaticus hypotensiot észleltek szinte az összes olyan vizsgált személynél, aki intravénásan kapott nagy mennyiségű zikonotidot.

Az intrathecalisan beadható ajánlott napi mennyiség maximum 21,6 µg/nap. A klinikai vizsgálatokban tervezetten, intrathecalisan beadott legnagyobb zikonotid dózis 912 µg/nap volt, amelyet 7 napon át tartó, emelkedő adagú titrálás végezetével értek el.

#### Tünetek

Egy klinikai vizsgálatban egy rákos férfibetegnél véletlenül zikonotid túladagolás történt. 744 µg zikonotidot adtak be intrathecalisan 24 óra lefolyása alatt (31 µg/óra), majd folytatták a kezelést a tervezett adagban, miután a fájdalomintenzitás vizuális analógskáláján (VASPI – Visual Analog Scale of Pain Intensity) az érték 82 milliméterről 2,5 milliméterre csökkent. Néhány betegnél, akik a maximális javasolt dózisonál nagyobb mennyiségben kaptak intrathecalisan zikonotidot, fokozott farmakológiai hatásokat észleltek, mint például ataxia, nystagmus, szédülés, stupor, csökkent éberség, izomgörcsök, zavartság, szedatív hatás, hypotensio, aphasia, beszédzavar, hányinger és hányás. Légzésdepressziót nem jeleztek. A legtöbb beteg a gyógyszer abbahagyását követő 24 órában, obszerváció mellett felépült.

#### Kezelés

Túladagolás esetén a gyógyszer fokozott farmakológiai hatásainak megszűntéig általános szupportív kezelést kell alkalmazni.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Analgetikumok, egyéb fájdalom- és lázcsillapítók, ATC-kód: N02BG08

#### Hatásmechanizmus

A zikonotid a *Conus magus* tengeri csiga mérgeiben található ω-konopeptid, az MVIIA szintetikus analógja. Az N-típusú kalcium csatorna blokkolók (NCCB) csoportjába tartozik. Az NCC-k szabályozzák a neurotranszmitterek felszabadulását azokban a specifikus neuroncsoportokban, amelyek a fájdalominger továbbításának spinalis szakaszáért felelősek. Kötődve ezekhez a neuronális, N-típusú kalcium-csatornához, a zikonotid meggátolja a kalcium feszültségfüggő áramlását a gerincvelő hátsó szarvának felszíni rétegében végződő primer nociceptív neuronok afferens végződéséhez. Ez pedig meggátolja a neurotranszmitterek (köztük a P-anyag) felszabadulását a neuronokból, következésképpen fájdalomérzet gerincvelői közvetítését.

### Farmakodinámiás hatások

Habár statisztikailag szignifikáns összefüggést és logikus korrelációt figyeltek meg az intrathecalis beadást követő 1 óra múlva a cerebrospinalis folyadék (CSF) gyógyszer szintje (AUC,  $C_{max}$ ) és a klinikai válasz fokmérője között, eddig még nem állítottak fel egzakt dózis–koncentráció–válasz összefüggéseket. Sok jól reagáló betegnél néhány órán belül csaknem maximális mértékű analgesiát lehet elérni a megfelelő dózis adásakor. Mindazonáltal, előfordulhat, hogy egyes betegeknél a maximális hatás csak körülbelül 24 óra elteltével jelentkezik. Ha az analgesia és a mellékhatások hasonló dózis mellett alakulnak ki, az egyes dózisemelések között minimum 48 órának kell elteltetnie. A mellékhatások kezeléséhez, szükség esetén, a gyógyszer adagja bármely mértékben csökkenthető (akár le is állítható az infúzió).

Habár véglegesen még nem igazolták, úgy tűnik, hogy az idegrendszeri mellékhatások, főképpen a szédülés, a hányinger és a megváltozott járás összefüggésben állnak a liquor gyógyszer szintjével.

Az ajánlásnak megfelelően lassan adott intrathecalis infúzió és a viszonylag gyors plazma clearance miatt az intrathecalis infúzió alkalmazása során alacsony plazmaexpozíció alakul ki (lásd 5.2 pont). Ennélfogva a szisztémás expozícióval összefüggő farmakológiai hatások várhatóan csak minimálisak lesznek.

A válasz kialakulásakor alkalmazott dózisok mediánja körülbelül 6,0 µg/nap, és a jól reagáló betegek körülbelül 75 %-ánál naponta  $\leq 9,6$  µg adására van szükség. A súlyos mellékhatások előfordulásának korlátozása érdekében az ajánlott maximális napi dózis 21,6 µg. Mindazonáltal, klinikai vizsgálatok során megfigyelték, hogy azon betegek, akik 3–4 hetes lassú titrálás után jól tolerálják a 21,6 µg/nap adagot, általában jól tűrik a magasabb (akár 48,0 µg/nap) dózisokat is.

Nincs bizonyíték a zikonotiddal szembeni farmakológiai tolerancia kialakulására. Mindazonáltal, tekintettel a kevés rendelkezésre álló adatra, a tolerancia kialakulásának lehetősége nem zárható ki. Amennyiben a zikonotid dózisát folyamatosan emelni kell, miközben hatás nem alakul ki, vagy a mellékhatások fokozódnak, az intrathecalis katéter átjárhatóságát célszerű ellenőrizni.

A szakirodalomban fellelhető korlátozott számú vizsgálatban egyéb adagolási rendeket is vizsgáltak, beleértve az adagolás alacsonyabb zikonotid-dózisokkal történő megkezdését és a bólusban való beadást.

Az alacsonyabb adagok folyamatos adásáról bebizonyosodott, hogy kevesebb mellékhatás mellett biztosítják a hatásosságot.

A bólusban való beadást értékelő vizsgálatok azt mutatják, hogy a bólus adagolás hasznos lehet azoknak a betegeknek a meghatározásában, akik számára hasznos lehet a zikonotid hosszú távú alkalmazása, ugyanakkor több mellékhatást eredményezhet, mint folyamatos infúzióban adva.

Ezek a vizsgálatok arra utalnak, hogy a zikonotid egyéb módokon történő adagolása lehetséges ugyan, a betegek korlátozott száma miatt azonban nem meggyőzőek az eredmények, és jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték ahhoz, hogy határozott ajánlást lehessen adni ezekre az egyéb adagolási rendekre vonatkozóan.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Három placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban tanulmányozták az intrathecalis zikonotidot.

Két, összesen 366 beteg bevonásával végzett, rövid távú vizsgálatban (95-001 jelzésű: rákos fájdalom és 96-002 jelzésű: nem rákos eredetű fájdalom) igazolták az intrathecalis zikonotid hatékonyságát a súlyos krónikus fájdalom csillapításában, elsődleges hatékonysági mutatóként a fájdalomintenzitás vizuális analóg skála (VASPI) értékének százalékos változását mérve. Ezek a vizsgálatok rövid ideig tartottak (5 illetve 6 nap), és gyorsabb ütemben emelték a dózist, és nagyobb adagokat használtak, mint ahogy az a 4.2 pontban ajánlott.

Hatékonysági adatok a 95-001 jelzésű vizsgálatban

Paraméter	Kezdeti terápiás besorolás		p-érték
	Zikonotid (n = 71)	Placebo (n = 40)	
Kiinduláskor mért átlagos VASPI-érték milliméterben (SD)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	–
Az első titrálás végén mért átlagos VASPI-érték milliméterben (SD)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	–
A VASPI-érték javulása az első titrálási szakasz végén, %-ban kifejezve (SD)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Reagálók <sup>a</sup> n (%)	34 (47,9 %)	7 (17,5 %)	0,001
A titrálás végén alkalmazott dózis (µg/hr)			
Átlag	0,91		
Medián	0,60		
Tartomány	0,074 – 9,36		

<sup>a</sup> Reagálónak tekintették azokat a betegeket, akiknél 1) a VASPI-érték  $\geq 30\%$ -os csökkenést mutatott a kiindulási értékhez képest; 2) az egyidejűleg használt opioid analgetikum adagja azonos maradt vagy csökkent; és akiknél 3) az infúzió megkezdése előtt használtak opiátokat és annak típusán nem változtattak.

SD – standard deviáció

# Hatékonysági adatok a 96-002 jelzésű vizsgálatban

Paraméter	Kezdeti terápiás besorolás		p-érték
	Zikonotid (n = 169) <sup>b</sup>	Placebo (n = 86)	
Kiinduláskor mert átlagos VASPI-érték milliméterben (SD)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	–
Az első titrálás végén mert átlagos VASPI-érték milliméterben (SD)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	–
A VASPI-érték javulása az első titrálási szakasz végén, %-ban kifejezve (SD)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Reagálók <sup>a</sup> n (%)	57 (33,7 %)	11 (12,8 %)	< 0,001
A titrálás végén alkalmazott dózis (µg/hr)			
Átlag	1,02		
Medián	0,50		
Tartomány	0,019 – 9,60		

<sup>a</sup>Reagálónak tekintették azokat a betegeket, akiknél 1) a VASPI-érték  $\geq 30$  %-os csökkenést mutatott a kiindulási értékhez képest; 2) az egyidejűleg használt opioid analgetikum adagja azonos maradt vagy csökkent; és akiknél 3) az infúzió megkezdése előtt használtak opiátokat és annak típusán nem változtattak.

<sup>b</sup>A titrálási folyamat végén 164 beteg határozott meg VASPI-értéket zikonotid kezelésre vonatkozóan. SD – standard deviáció.

A 95-001 jelzésű (rákos fájdalom) és 96-002 jelzésű (nem rákos eredetű fájdalom) vizsgálatokban a fájdalmak különböző eredetűek voltak: főképp csonttátréből adódó (n = 34) csontfájdalom (n = 38); myelopathia (n = 38), az utóbbi csoporthoz tartozó betegek fele bérulással járó gerincvelő sérülést szenvedett el (n = 19); neuropathia (n = 79); radiculopathia (n = 24); főleg a háti régióban végzett sikertelen sebészeti beavatkozást követően kialakult (n = 82) gerincfájdalom (n = 91), illetve egyéb eredetű fájdalom (n = 82). Néhány betegnél a fájdalomnak több oka is volt. Az intrathecalis zikonotid hatékonysága minden csoportban egyértelmű volt.

A 301 jelzésű vizsgálat (n = 220) hosszabb ideig tartott (21 nap), az intrathecalis zikonotid dózisát óvatosabb emeléssel titrálták ki, és kisebb adagot használtak, és azokat a betegeket vonták be akik a három vizsgálat beteganyagában a terápiára leginkább refrakter betegek voltak. A 301 jelzésű vizsgálatban részt vevő betegek egyikénél sem járt sikerrel a kombinált analgetikumok intrathecalis alkalmazása, és a kezelőorvosok szerint a betegek 97 %-a nem reagált az aktuálisan elérhető kezelési módok egyikére sem. A betegek többsége gerincfájdalommal küzdött (n = 134), amely főképpen sikertelen hátsérzési beavatkozás után alakult ki (n = 110); kisebb részük neuropathias volt (n = 36). Csak öt betegnek volt rákos eredetű fájdalma. Az elsődleges végpont a VASPI-érték százalékos változása volt. Az intrathecalis zikonotid a 301 jelzésű vizsgálatban kevésbé bizonyult hatékonynak, mint az előző két, rövid távú vizsgálatban. A mellékhatások előfordulási gyakorisága és súlyossága szintén mérsékeltebb volt.

### Hatékonysági adatok a 301 jelzésű vizsgálatból

Paraméter	Kezdeti terápiás besorolás		p-érték
	Zikonotid (n = 112)	Placebo (n = 108)	
Kiinduláskor mért átlagos VASPI-érték milliméterben (SD)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Az első titrálás végén mért átlagos VASPI-érték milliméterben (SD)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	–
A VASPI-érték javulása az első titrálási szakasz végén, %-ban kifejezve (SD)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Reagálók <sup>a</sup> n (%)	18 (16,1 %)	13 (12,0 %)	0,390
A titrálás végén alkalmazott dózis (µg/hr)			
Átlag	0,29		
Medián	0,25		
Tartomány	0,0 – 0,80		

<sup>a</sup>Reagálónak tekintették azokat a betegeket, akiknél a VASPI-érték  $\geq 30$  %-os csökkenést mutatott a kiindulási értékhez képest.

SD – standard deviáció.

### Kombinációs vizsgálatok IT morfinnal

A 201 és 202 jelzésű klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy az IT zikonotid és IT morfin kombinációja képes a fájdalom hatékony enyhítésére és az opiát szisztémás alkalmazásának csökkentésére huzamosabb időn át azoknál a betegeknél, akiknek a fájdalma nem volt megfelelően kontrollálható az IT zikonotid maximális tolerálható dóziséval (medián 8,7 µg/nap, átlag 25,7 µg/nap – 201 jelzésű vizsgálat), vagy kizárólag IT morfinnal (202 jelzésű vizsgálat). Az IT zikonotidnak az IT morfin stabil adagjához történő hozzáadásakor éppúgy, mint az IT zikonotid monoterápia elkezdésekor, előfordulhatnak pszichotikus mellékhatások (pl. hallucinációk, paranoid reakciók), vagy a gyógyszeresedés abbahagyása a fokozott mellékhatások miatt (lásd 4.5 pont).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A zikonotid liquorbeli farmakokinetikáját krónikus fájdalommal küzdő betegeknél, 1 - 10 µg zikonotid tartalmú intrathecalis infúzió egy órán át történő alkalmazása után vizsgálták. Vizsgálták a plazmabeli farmakokinetikát is (0,3 – 10 µg/ttkg/24 óra) intravénás adagolás után. Az intrathecalis és intravénás adagolás farmakokinetikai adatait az alábbiakban foglaljuk össze.

A zikonotid farmakokinetikája liquor cerebrospinalisban és a plazmában [átlag ± SH (medián)]

Alkalmazás módja	Folyadék tér	Betegek száma	CL (ml/perc)	V <sub>d</sub> (ml)	t <sub>1/2</sub> (óra)
Intrathecalis	Liquor	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
Intravénás	Plazma	21	270 ± 44 (260)	30,460 ± 6,366 (29,320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

CL = clearance; V<sub>d</sub> = megoszlási térfogat; t<sub>1/2</sub> = felezési idő

### Felszívódás

Egy órás intrathecalis alkalmazást követően (1 – 10 µg), mind a kumulatív expozíció (AUC; tartomány: 83,6 – 608 ng/h/ml), mind a csúskoncentráció (C<sub>max</sub>; tartomány: 16,4 – 132 ng/ml) értékei változóak voltak, és dózis dependenciát mutattak, habár csak megközelítő dózis arányosság mutatkozott. Folyamatos ( $\geq 48$  óra) intrathecalis infúzió ( $\leq 21,6$  µg/nap) adása mellett a plazmakoncentráció viszonylag alacsony, jellemzően a kimutatási határ alatt volt (azaz a betegektől származó plazmaminták körülbelül 80 %-ában nem volt mérhető mennyiségű gyógyszer; 0,04 ng/ml).

Hosszú távú IT alkalmazást (akár 9 hónapon keresztül) követően sem észlelték a zikonotid felhalmozódását a plazmában.

#### Eloszlás

A zikonotid liquorbeli megoszlási térfogatának mediánja ( $V_d$ ; 99 ml) a gerinccsatornában levő cerebrospinalis folyadék térfogata (körülbelül 75 ml) és a liquor össztérfogata (körülbelül 130 ml) között van. Úgy tűnik, hogy a zikonotid főképp a cerebrospinalis folyadékban oszlik el, míg nem a szisztémás keringésbe kerül. A szisztémás keringésbe jutáskor a zikonotid nagyobb mértékben felhígul, lévén a plazma megoszlási térfogata körülbelül 30 l, és csak körülbelül 53 %-ban kötődik (aszpecifikusan) a humán plazmafehérjékhez.

#### Biotranszformáció

A zikonotid egy peptid, amely 25, természetesen előforduló, L-konfigurációjú aminosavból áll, és amely jelentősebb mértékben nem metabolizálódik a cerebrospinalis folyadékban. A szisztémás keringésbe való bejutást követően a zikonotidot elsősorban a legtöbb szervben (például vesében, májban, tüdőben, izmokban, stb.) általánosan előforduló peptidázok/proteázok hasítják el proteolissal, amelynek során peptid töredékekre és az egyes alkotó aminosavakra bomlik le. A keletkező szabad aminosavakat celluláris transzportrendszerek veszik fel, és ezután vagy az általános közti anyagcsere folyamatokba lépnek be, vagy bioszintetikus folyamatok alapanyagaiként hasznosulnak. Ezen peptidázok széles körű elterjedtsége miatt nem valószínű, hogy máj- vagy veseelégtelenség befolyásolná a zikonotid szisztémás kiürülését. A keletkező sokféle peptid biológiai aktivitása pontosan még nem ismert. Kevésbé valószínű, hogy a zikonotid bomlástermékeinek jelentősebb biológiai aktivitása lenne, mivel az egyes peptidlánc struktúrákból álló peptidek N-típusú feszültségfüggő kalcium csatornákhöz való kötődési affinitása több nagyságrenddel alacsonyabb, mint az anyavegyületé (zikonotid).

#### Elimináció

A zikonotid átlagos clearance-e (0,38 ml/perc) közelítőleg megegyezik a felnőtt emberi szervezet cerebrospinalis folyadékának turnover-ével (0,3 – 0,4 ml/perc). Úgy tűnik tehát, hogy a zikonotid főképp a cerebrospinalis folyadékból eliminálódik (átlagosan 4,6 óra alatt) a liquornak a központi idegrendszerből történő nagy mennyiségű kiáramlásával az arachnoidea villusain keresztül, majd bejut a szisztémás keringésbe. Zikonotid intrathecalis alkalmazását követően igen alacsony plazmakoncentráció észlelhető, egyrészt az intrathecalis infúzió lassú beadási üteme, másrészt a viszonylag gyors plazma kiürülés miatt. Az átlagos plazma eliminációs felezési idő ( $t_{1/2}$ ) 1,3 óra. A zikonotid egy viszonylag alacsony molekulásúlyú peptid ( $M = 2639$ ), amely kifiltrálódik a veseglomerulusokon át, de intravénás infúzió adása után csak minimális mértékben ( $< 1\%$ ) jelenik meg az emberi vizeletben. Ennek az az oka, hogy a kifiltrálódott hatóanyag csaknem teljes mértékben gyors endocitózisra kerül, majd visszakerül a szisztémás keringésbe.

#### Vese- és májkárosodás

A vese- vagy májműködési zavar hatásának értékelésére nem végeztek szabályszerű vizsgálatokat, mivel azonban a peptidázok különböző szervekben megtalálhatók, nem várható, hogy a vese- vagy májműködési zavar jelentősen befolyásolná a zikonotid szisztémás expozícióját.

#### Egyéb speciális betegpopulációk

Annak ellenére, hogy csak kevés adat áll rendelkezésünkre, intrathecalis alkalmazás után a zikonotid cerebrospinalis folyadékban kialakult eloszlására sem a rassznak, sem a magasságnak, sem a nemnek, sem az életkornak nincs nyilvánvaló hatása.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A nem klinikai vizsgálatok során csak a maximális humán expozíciót jóval meghaladó expozíciónak voltak következményei, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége.

Patkányoknál és kutyáknál végzett szubkrónikus folyamatos intrathecalis infúziós vizsgálatokban a klinikailag javasolt maximális 21,6 µg/nap (mg/ttkg alapon számolva) intrathecalis infúziós dózist minimum nyolcszorosával meghaladó dózisok mellett viselkedésszerű változásokat észleltek. Ezeket a

hatásokat a zikonotid fokozott farmakológiai hatásának, és nem neurotoxikus károsodásnak vagy célszervkárosodásnak tulajdonították. Megfigyeltek átmeneti és reverzibilis idegrendszeri hatásokat (tremort, koordinálatlan mozgást, hyper- és hypoaktivitást).

Az N-típusú kalcium csatornák folyamatos blokkolásának a neuronok működésére gyakorolt hosszú távú hatásait még nem vizsgálták állatkísérletekben. Az idegrendszeri jelátvitelben bekövetkező változásokat nem tanulmányozták még kísérleti állatokban. A zikonotid nem indukál bakteriális génmutációt és nem genotoxikus. A zikonotid karcinogén potenciáljának vizsgálata céljából hosszú távú állatkísérletet nem végeztek. Mindazonáltal a zikonotid nem indukált sejttáladakulást az *in vitro* szíriai hörcsögembrió (SHE) modellben, és kutyáknál történt szubkrónikus intrathecalis alkalmazás után sem fokozta a sejtostódást (prekancerózus elváltozás kialakulása), vagy az apoptózist.

Patkányokon végzett fertilitási vizsgálatokban a hímeknél nem észleltek hatást, míg a nőstényeknél csökkent a sárgatest mérete, a beágyazódási helyek és az élő embriók száma. Az emberek számára ajánlott maximális intrathecalis dózis alkalmazásakor a humán expozíció legfeljebb 2300-szorosának megfelelő szisztémás expozíció mellett patkányokban nem észleltek a női reprodukcióra és a posztntális fejlődésre káros hatást.

A zikonotid nem bizonyult teratogénnek patkányokon és nyulakon a humán plazmaszintnél < 100 dózisban.

Ezen eredmények alapján a zikonotid nem jelent különleges veszélyt az emberre, mivel e hatások kiváltásához viszonylag magas szisztémás koncentráció volt szükséges patkányoknál és nyulaknál.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Metionin  
Nátrium-klorid  
Injekcióhoz való víz  
Sósav (pH szabályozó)  
Nátrium-hidroxid (pH szabályozó)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

4 év.

#### Felbontás utáni felhasználhatósági időtartam (hígított készítmény)

Az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitását 37 °C-on 60 napon át őrzi meg.

Mikrobiológiai szempontból a hígított készítményt azonnal az infúziós pumpába kell juttatni. Amennyiben az oldat nem kerül azonnali felhasználásra, az elkészített oldat felhasználás előtti tárolásának ideje és a tárolás módja tekintetében a felhasználónak kell vállalnia a felelősséget, de általában nem lehet hosszabb, mint 24 óra 2°C – 8°C közötti hőmérsékleten, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött és validált aseptikus körülmények között végezték el.

## 6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

## 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Fluorozott polimerrel bevont butil gumidugóval lezárt I-es típusú injekciós üveg.

Az injekciós üveg 1, 2 vagy 5 ml infúzióhoz való oldatot tartalmaz.

Dobozonként egy injekciós üveg.

Nem feltétlenül minden kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Amennyiben hígításra van szükség, a Prialtot felhasználás előtt aseptikus körülmények között, tartósítószermentes, 9 mg/ml-es (0,9 %-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal kell felhígítani. Az infúziós pumpában lévő oldat töménysége nem lehet kevesebb 5 µg/ml-nél külső pumpa, illetve 25 µg/ml-nél belső pumpa esetén.

A szigorú aseptikus eljárás elvei követendők az infúziós oldat előállítása és kezelése, valamint a pumpa újratöltése közben. A betegnek és az egészségügyi személyzetnek ismernie kell a külső, illetve a belső infúziós rendszer használatának szabályait, és tudatában kell lenniük a fertőzésekkel szembeni védekezés szükségességének.

A pumpákra vonatkozó pontos használati útmutatást a gyártó cégtől kell beszerezni.

A Prialt a fentebb előírt koncentrációkban kémiai és fizikailag kompatibilisnek bizonyult a beültethető Synchromed pumpával és a külső CADD-Micro pumpával. Az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitását Synchromed pumpában, 37 °C-on 14 napon át őrzi meg abban az esetben, ha a pumpába első alkalommal kerül a gyógyszer. Az első adagot tehát 14 nap múlva ki kell cserélni.

Olyan Synchromed pumpában, amelybe nem először kerül a gyógyszer, a Prialt 37 °C-on 60 napon keresztül marad stabil. A készítmény CADD-Micro pumpában, szobahőmérsékleten, 21 napon át őrzi meg stabilitását.

A megadott technikai adatok kizárólag tájékoztatásul szolgálnak, nem hivatottak az egészségügyi szolgáltatók döntésének befolyásolására.

Csak a Synchromed-del és a CADD-Micro pumpákkal egyenértékű, CE-jelzéssel ellátott pumpákat lehet használni a Prialt beviteléhez.

Korábban más gyógyszerek beadásához használt pumpákat, a Prialt-tal való feltöltés előtt három alkalommal át kell mosni 9 mg/ml-es (0,9 %-os), injekcióhoz való (tartósítószermentes) nátrium-klorid oldattal. Levegő bekerülését a pumpa tárolójába, illetve a fecskendőbe a minimumra kell csökkenteni, mivel az oxigén elbonthatja a zikonotidot.

A kezelés megkezdése előtt a belső pumpát 3 alkalommal át kell mosni 2 ml, 25 µg/ml koncentrációjú Prialt oldattal. Először használt pumpa esetén a Prialt koncentrációja csökkenhet az eszköz felszínén való megtapadás és/vagy a reziduális terekben való felhígulás miatt. Ezért a Prialt első alkalommal való használatakor a tárolót 14 nap után ki kell üríteni, és újra fel kell tölteni. Ezt követően a pumpát mindig 60 nap után kell kiüríteni, majd újratölteni.

A Prialtot felhasználás előtt ellenőrizni kell, nem látható-e benne szemcsés anyag vagy elszíneződés. Elszíneződött, zavaros, vagy szemcsés anyagot tartalmazó oldat nem használható fel.

Csak egyszeri használatra. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/04/302/001 – 1 ml oldatos infúzió.  
EU/1/04/302/002 – 2 ml oldatos infúzió.  
EU/1/04/302/003 – 5 ml oldatos infúzió.

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2005. február 21.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. szeptember 18.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

HWI development GmbH  
Straßburger Straße 77  
77767 Appenweier  
Németország

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont.)

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

Nem értelmezhető.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****KÜLSŐ KARTONDOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Prialt 25 mikrogramm/ml oldatos infúzió  
zikonotid

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Az oldat 1 millilitere 25 mikrogramm zikonotidot tartalmaz (acetát formájában).  
Egy injekciós üveg 500 mikrogramm zikonotidot tartalmaz (acetát formájában).

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

metionin, nátrium-klorid, injekcióhoz való víz, sósav és nátrium-hidroxid.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos infúzió.

1 db 20 ml-es injekciós üveg  
500 mikrogramm/20 ml

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Intrathecalis alkalmazás.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C). Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/04/302/004

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Prialt 25 µg/ml oldatos infúzió  
zikonotid

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Az oldat 1 millilitere 25 mikrogramm zikonotidot tartalmaz (acetát formájában).  
Egy injekciós üveg 500 mikrogramm zikonotidot tartalmaz (acetát formájában).

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

metionin, nátrium-klorid, injekcióhoz való víz, sósav és nátrium-hidroxid.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos infúzió.

1 db 20 ml-es injekciós üveg  
500 mikrogramm/20 ml

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Intrathecalis alkalmazás.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C). Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/04/302/004

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ KARTONDOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Prialt 100 mikrogramm/ml oldatos infúzió  
zikonotid

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 ml:

Az oldat 1 millilitere 100 mikrogramm zikonotidot tartalmaz (acetát formájában).  
Egy injekciós üveg 100 mikrogramm zikonotidot tartalmaz (acetát formájában).

2 ml:

Az oldat 1 millilitere 100 mikrogramm zikonotidot tartalmaz (acetát formájában).  
Egy injekciós üveg 200 mikrogramm zikonotidot tartalmaz (acetát formájában).

5 ml:

Az oldat 1 millilitere 100 mikrogramm zikonotidot tartalmaz (acetát formájában).  
Egy injekciós üveg 500 mikrogramm zikonotidot tartalmaz (acetát formájában).

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

metionin, nátrium-klorid, injekcióhoz való víz, sósav és nátrium-hidroxid.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos infúzió.

1 ml:

1 db 1 ml-es injekciós üveg

1 ml

100 mikrogramm/1 ml

2 ml:

1 db 2 ml-es injekciós üveg

2 ml

200 mikrogramm/2 ml

5 ml:

1 db 5 ml-es injekciós üveg

5 ml

500 mikrogramm/5 ml

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intrathecalis alkalmazás.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT  
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C). Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK  
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK  
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

1 ml:

EU/1/04/302/001

2 ml:

EU/1/04/302/002

5 ml:

EU/1/04/302/003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

<b>14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE</b>
---------------------------------------

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

<b>15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK</b>
---

<b>16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK</b>
---

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

<b>17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD</b>
---

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

<b>18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA</b>
---

PC:

SN:

NN:

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Prialt 100 µg/ml infúzió  
Zikonotid  
Intrathecalis alkalmazás

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

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. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### **Prialt 25 mikrogram/ml oldatos infúzió** (Zikonotid)

**Mielőtt elkezdi Önnnek beadni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Prialt és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Prialt beadása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Prialtot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Prialtot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Prialt és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Prialt a zikonotid nevű hatóanyagot tartalmazza, ami a fájdalomcsillapítók csoportjába tartozó gyógyszer. A Prialt súlyos, hosszú ideje fennálló fájdalom esetén alkalmazható azoknál a felnőtteknél, akiknek intratekális injekcióban (a gerincvelőt és az agyvelőt körülvevő térbe adott injekció) adott fájdalomcsillapítóra van szükségük.

#### **2. Tudnivalók a Prialt beadása előtt**

##### **Nem kaphat Prialtot**

- Ha allergiás a zikonotidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha rákellenes gyógyszert adnak be Önnel a gerincvelő körüli területre.

##### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Prialt beadása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- A hosszú távú Prialt-kezelés hatásai jelenleg még nem tisztázottak, és a gerincvelőre gyakorolt ártalmas hatások lehetőségét még nem zárták ki. Hosszú távú kezelés szükségessége esetén rendszeres ellenőrzésre lehet szükség (a kezelőorvos megítélése szerint).
- Ha a Prialtot egy, a testen kívül levő pumpán keresztül kapja, lényeges, hogy naponta ellenőrizze azt a részt, ahol a cső a testébe jut, esetleges fertőzés jeleit keresve.
- Ha a cső körül bármilyen fertőzésre utaló jelet észlel, mint például bőrpírt, duzzanatot, fájdalmat vagy váladékozást, jelezze ezt azonnal kezelőorvosának és kérjen fertőzés elleni kezelést.
- Ha a cső körüli terület érzékenyebbé válik, de fertőzés jeleit nem tapasztalja, mihamarabb kérjen tanácsot kezelőorvosától, mivel az érzékenység a fertőzés korai jele lehet.
- Ha a Prialtot egy a testen kívül levő pumpán keresztül kapja, és az infúziós rendszer bármelyik része szétkapcsolódik, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.
- Az Ön esetében az alábbi tünetek közül bármelyik utalhat agyhártyagyulladásra: magas láz, fejfájás, tarkómerevség, fáradtság, zavartság, hányinger, hányás vagy esetenként előforduló görcsrohamok. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha bármely fenti tünetet észleli magán.
- Közölje kezelőorvosával, ha bármilyen kedvezőtlen változást észlel gondolkodásában, hangulatában vagy emlékezőképességében.

- Közlje kezelőorvosával, ha kemoterápiában részesül.
- Lehetséges, hogy vérében megemelkedik a kreatin-kináz nevű enzim szintje, és bár ez általában nem okoz semmilyen tünetet vagy problémát, kezelőorvosa valószínűleg rendszeresen ellenőrizni fogja az enzim szintjét. Ezen kívül esetenként izompanaszokat is tapasztalhat. Ilyen esetben haladéktalanul értesítse kezelőorvosát, mert előfordulhat, hogy kezelőorvosa úgy dönt, le kell állítani Önnél a Prialt-kezelést.
- Amennyiben a gyógyszer beadása után az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát: hirtelen jelentkező sípoló légzés, nehézlégzés, mellkasi fájdalom, a szemhéj, az arc vagy az ajkak feldagadása, kiütés vagy viszketés (különösen, ha az egész testen jelentkezik). Ezek a tünetek súlyos allergiás reakció jelei lehetnek.
- Súlyos, hosszan tartó fájdalomtól szenvedő betegek esetében nagyobb az öngyilkosság és az öngyilkossági kísérletek valószínűsége, mint az átlag népesség körében. Arra fogékony betegeknél a Prialt depressziót is okozhat, illetve súlyosbíthatja a már fennálló depressziót. A Prialt-kezelés megkezdése előtt tájékoztassa ápolószemélyzetét, ha depresszióban szenved vagy korábban depressziós volt. Ha a Prialt-kezelés elkezdése után a depresszió rosszabbodását vagy más hangulati panaszokat tapasztal, tájékoztassa ápolószemélyzetét.
- A kezelés során álmoságot tapasztalhat, illetve előfordulhat, hogy nincs teljesen tudatában annak, ami a környezetében zajlik. Ha ez bekövetkezik, azonnal értesítenie kell kezelőorvosát, mert előfordulhat, hogy kezelőorvosa úgy dönt, le kell állítani Önnél a Prialt-kezelést.

### **Gyermekek és serdülők**

A Prialt gyermekek és serdülők részére nem ajánlott.

### **Egyéb gyógyszerek és a Prialt**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről (például baklofén, amelyet izomgörcsre való hajlam esetén alkalmaznak, klonidin, amelyet magas vérnyomás kezelésére alkalmaznak, bupivakain, amelyet helyi érzéstelenítésre alkalmaznak, morfin, amelyet fájdalomcsillapításra alkalmaznak, vagy propofol, amelyet általános érzéstelenítésre alkalmaznak, vagy bármilyen gyógyszer, amelyet intratekális injekció formájában adnak be (az agy és a gerincvelő körüli térbe adott injekció)). Álmosnak érezheti magát, ha a Prialtot együtt kapja bizonyos más fájdalomcsillapítókkal.

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Prialt alkalmazása terhes, illetve fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes nők esetében nem javasolt.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Prialt használata során zavartság és álmoság előfordulásáról számoltak be. Kérjen tanácsot kezelőorvosától vezetés, vagy gépekkel való munkavégzés előtt.

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz ajánlott maximális intratekális adagonként (21,6 µg/nap), azaz gyakorlatilag nátriummentes.

## **3. Hogyan kell alkalmazni a Prialtot?**

Az Ön Prialt kezelését egy olyan orvos fogja irányítani, aki járatos a gerincvelő közelében alkalmazott gyógyszeres kezelésben és a belső és külső infúziós pumpák használatában.

Az ajánlott maximális kezdő adag napi 2,4 mikrogramm. Kezelőorvosa a fájdalom súlyosságától függően legfeljebb 2,4 mikrogrammmal növelheti a Prialt adagját naponta. A maximális adag napi 21,6 mikrogramm. A kezelés elején kezelőorvosa naponta, kétnaponta vagy még ritkábban fogja emelni a gyógyszer adagját. Szükség esetén az adag csökkenthető, illetve ha a mellékhatások jelentősek, az injekció le is állítható.

A Prialtot nagyon lassú ütemű, folyamatos infúzió formájában kell bejuttatni a gerincvelőt körülvevő térbe (intratekális alkalmazás). A folyamatos gyógyszeradagolást vagy egy a hasfalba ültetett pumpa, vagy egy derék körüli tartóban elhelyezett külső pumpa fogja biztosítani. A kezelőorvosa megbeszéli majd Önnel, melyik az Ön számára legmegfelelőbb pumpa, és mikor kell a pumpát újratölteni.

Ha úgy érzi, hogy a Prialt kezelés mellett fájdalma még mindig jelentős, vagy a mellékhatások számottevőek, forduljon kezelőorvosához.

A Prialt adását megelőzően kezelőorvosa dönthet úgy, hogy lassan abbahagyja a gerincvelőbe adott opiátok (a fájdalom kezelésére alkalmazott más típusú gyógyszerek) alkalmazását, és helyette valamilyen alternatív fájdalomcsillapító gyógyszert alkalmaz.

#### **Ha az előírtnál több Prialtot kapott**

Ha a kezelőorvosa által előírt adagnál több Prialtot kapott, a következő rendellenességeket tapasztalhatja: zavartság, beszédzavar, szótálálási nehézség, kifejezett remegés, ájulásérzés, kifejezett aluszékonyság, hányinger vagy hányás. Ebben az esetben azonnal keresse fel kezelőorvosát, illetve a kórházat.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

##### **Súlyos mellékhatások**

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi súlyos mellékhatásokat észleli, mivel előfordulhat, hogy sürgős orvosi beavatkozásra van szükség.

- Agyhártyagyulladás (100 beteg közül legfeljebb 1-10 beteget érinthet) – az agyat és a gerincvelőt borító hártya gyulladása, melyet általában fertőzés okoz. Az agyhártyagyulladás tünetei: fejfájás, tarkókötöttség, az erős fény kerülése, láz, hányás, zavartság és álmoság.
- Görcsrohamok (100 beteg közül legfeljebb 1-10 beteget érinthet) – görcsroham az az állapot, amikor valakinek gyorsan és irányíthatatlanul remeg a teste. Görcsroham alatt a beteg izmai ismételten összehúzódnak és elernyednek, és a beteg elveszítheti az eszméletét.
- Öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkossági kísérletek (100 beteg közül legfeljebb 1-10 beteget érinthet).
- Rabdomiolízis (100 beteg közül legfeljebb 1-10 beteget érinthet) – az izomrostok lebomlása, ami vesekárosodáshoz vezethet. A rabdomiolízis tünetei: a vizelet színének kóros változása (barna színű), csökkent vizelettermelés, izomgyengeség, izomfájdalom és az izmok érzékenysége.
- Kóma (100 beteg közül legfeljebb 1-10 beteget érinthet) – eszméletlen állapot, mely során a válaszreakciók adása, valamint a felébredés nehezített.
- Anafilaxiás reakció (nem ismert, hogy hány beteget érint) – súlyos allergiás reakció, amelynek jelei a hirtelen jelentkező sípoló légzés, nehézlégzés, mellkasi fájdalom, a szemhéj, az arc vagy az ajkak feldagadása, kiütés vagy viszketés (különösen, ha az egész testen jelentkezik).

## **Egyéb mellékhatások**

### **Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)**

Zavartság, szédülés, homályos látás, fejfájás, a szemgolyók ritmikus, jobbra-balra irányuló mozgása, emlékezetkiesés vagy memóriazavar (feledékenység), hányás, hányinger, általános gyengeségérzés és álomosság.

### **Gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-10 beteget érinthet)**

Csökkent étvágy, szorongás, vagy fokozódó szorongás, hallucinációk, elalvási vagy átalvási nehézség, nyugtalanság, dezorientáció, depresszió, vagy fokozódó depresszió, idegesség, hangulati labilitás, mentális státusz változása (rendellenes gondolkodás, zavartság), paranoia, ingerlékenység, fokozódott zavartság, tanulási nehézség, emlékezetzavar vagy gondolkodási zavar, hiányzó vagy károsodott reflexek, szóbeli önkifejezés nehézsége vagy szövegértési nehézség, összemosódó beszéd, beszéd nehézsége vagy a beszédképesség elvesztése, meglassultság, egyensúly- vagy koordinációs zavar, égő érzés, fokozott érzékelési zavar, csökkent éberségi szint (nem reagáló vagy majdnem eszméletlen), nyugtató hatás, összpontosítási zavar, szaglás zavara, ízérzés megváltozása vagy hiánya, remegés, zsibbadás, kettős látás, látászavar, fénykerülés, fülzúgás, szédülés illetve forgó jellegű szédülés, álló helyzetben tapasztalt ájulásérzés vagy szédülés, alacsony vérnyomás, légszomj, szájszárazság, hasi fájdalom, fokozódott hányinger, hasmenés, székrekedés, izzadás, viszketés, izomgyengeség, izomrángás, izomgörcs, izom vagy ízületi fájdalom, nehéz vagy fájdalmas vizelet, a vizelet megindításának vagy tartásának nehézsége, nyugtalanságérzés, elesés, fájdalom vagy fokozódott fájdalom, kimerültség, hidegérzet, arc-, láb- vagy lábfejduzzanat, mellkasi fájdalom, megváltozott laboreredmények, a szellemi képességek károsodása és testsúlycsökkenés.

### **Nem gyakori (1000 beteg közül legfeljebb 1-10 beteget érinthet)**

A keringő vér fertőzése, delírium (zavartság), pszichotikus zavar (kóros gondolatok és érzékelés), gondolkodási zavarok, furcsa álmok, inkoherencia (összefüggéstelen gondolkodás), eszméletvesztés, stupor (nem reagáló/nehezen ébreszthető állapotú beteg), szélütés, encefalopátia (agyi rendellenesség), agresszivitás, szívritmuszavar, nehézlégzés, emésztési zavar, kiütés, izomgyulladás, hátfájás, izomrángatózás, nyaki fájdalom, heveny veseelégtelenség, kóros EKG-lelet, emelkedett testhőmérséklet, járászavar.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Prialtot tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Az elkészített oldat fizikai és kémiai stabilitását 37°C-on 60 napon át őrzi meg.

Mikrobiológiai szempontból, a már felhígított készítményt azonnal az infúziós pumpába kell juttatni. Amennyiben az oldat nem kerül azonnali felhasználásra, az elkészített oldat felhasználás előtti tárolásának ideje és a tárolás módja tekintetében a felhasználónak kell vállalni a felelősséget, de

általában nem lehet hosszabb, mint 24 óra 2°C – 8°C közötti hőmérsékleten, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végezték el.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha elszíneződést, zavarosságot vagy szabad szemmel látható részecskéket észlel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Prialt**

- A készítmény hatóanyaga a zikonotid.
- Egy milliliter oldat 25 mikrogramm zikonotidot tartalmaz (acetát formájában).
- Egy 20 ml-es injekciós üveg 500 mikrogramm zikonotidot tartalmaz (acetát formájában).
- Egyéb összetevők: metionin, nátrium-klorid, injekcióhoz való víz, sósav és nátrium-hidroxid.

### **Milyen a Prialt külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

A Prialt egy oldatos infúzió (infúzió). Az oldat tiszta és színtelen. A Prialt egyetlen darab 20 ml-es injekciós üveget tartalmazó dobozban kerül forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **Gyártó**

HWI development GmbH  
Straßburger Straße 77  
77767 Appenweier  
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: (ÉÉÉÉ. hónap)**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) találhatóak.

-----  
**Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

**A készítmény felhasználására, kezelésére vonatkozó útmutatások**

A Prialt tiszta, színtelen oldatként kerül forgalomba, egyszer használatos injekciós üvegben. Felhasználás előtt ellenőrizni kell, nem látható-e benne szemcsés anyag vagy elszíneződés. Elszíneződött, zavaros, vagy szemcsés anyagot tartalmazó oldat nem használható fel.

Csak egyszeri használatra. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékhanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Amennyiben hígításra van szükség, a Prialtot felhasználás előtt aseptikus körülmények között, tartósítószermentes, 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal kell felhígítani. Az infúziós pumpában lévő oldat töménysége nem lehet kevesebb 5 µg/ml-nél külső pumpa, illetve 25 µg/ml-nél belső pumpa esetén.

A szigorú aseptikus eljárás elvei követendők az infúziós oldat előállítása és kezelése, valamint a pumpa újratöltése közben. A betegnek és az egészségügyi személyzetnek ismernie kell a külső, illetve a belső infúziós rendszer használatának szabályait, és tudatában kell lenniük a fertőzésekkel szembeni védekezés szükségességének.

A pumpákra vonatkozó pontos használati útmutatást a gyártó cégtől kell beszerezni.

A Prialt a fentebb előírt koncentrációkban kémiai és fizikailag kompatibilisnek bizonyult a beültethető Synchromed pumpával és a külső CADD-Micro pumpával. Az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitását Synchromed pumpában, 37°C-on 14 napon át őrzi meg abban az esetben, ha a pumpába első alkalommal kerül a gyógyszer. Az első adagot tehát 14 nap múlva ki kell cserélni.

Olyan Synchromed pumpában, amelybe nem először kerül a gyógyszer, a Prialt 37°C-on 60 napon keresztül marad stabil. A készítmény CADD-Micro pumpában, szobahőmérsékleten, 21 napon át őrzi meg stabilitását.

A megadott technikai adatok kizárólag tájékoztatásul szolgálnak, nem hivatottak az egészségügyi szolgáltatók döntésének befolyásolására.

Csak a Synchromed-del és a CADD-Micro pumpákkal egyenértékű, CE-jelzéssel ellátott pumpákat lehet használni a ziconotid beviteléhez.

Korábban más gyógyszerek beadásához használt pumpákat, a ziconotiddal való feltöltés előtt három alkalommal át kell mosni 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való (tartósítószer mentes) nátrium-klorid oldattal. Levegő bekerülését a pumpa tárolójába, illetve a fecskendőbe a minimumra kell csökkenteni, mivel az oxigén elbonthatja a ziconotidot.

A kezelés megkezdése előtt a belső pumpát 3 alkalommal át kell mosni 2 ml, 25 µg/ml koncentrációjú Prialt oldattal. Először használt pumpa esetén a Prialt koncentrációja csökkenhet az eszköz felszínén való megtapadás és/vagy a reziduális terekben való felhígulás miatt. Ezért a Prialt első alkalommal való használatakor a tárolót 14 nap után ki kell üríteni, majd újra fel kell tölteni. Ezt követően a pumpát mindig 60 nap után kell kiüríteni, majd újratölteni.

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Prialt 100 mikrogram/ml oldatos infúzió (Zikonotid)

**Mielőtt elkezdi Önnek beadni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Prialt és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Prialt beadása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Prialtot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Prialtot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Prialt és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Prialt a zikonotid nevű hatóanyagot tartalmazza, ami a fájdalomcsillapítók csoportjába tartozó gyógyszer. A Prialt súlyos, hosszú ideje fennálló fájdalom esetén alkalmazható, azoknál a felnőtteknél, akiknek intratekális injekcióban (a gerincvelőt és az agyvelőt körülvevő térbe adott injekció) adott fájdalomcsillapítóra van szükségük.

#### **2. Tudnivalók a Prialt beadása előtt**

##### **Nem kaphat Prialtot**

- Ha allergiás (túlérzékeny) a zikonotidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha rákellenes gyógyszert adnak be Önnek a gerincvelő körüli területre.

##### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Prialt beadása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- A hosszú távú Prialt-kezelés hatásai jelenleg még nem tisztázottak, és a gerincvelőre gyakorolt ártalmas hatások lehetőségét még nem zárták ki. Hosszú távú kezelés szükségessége esetén rendszeres ellenőrzésre lehet szükség (a kezelőorvos megítélése szerint).
- Ha a Prialtot egy, a testen kívül levő pumpán keresztül kapja, lényeges, hogy naponta ellenőrizze azt a részt, ahol a cső a testébe jut, esetleges fertőzés jeleit keresve.
- Ha a cső körül bármilyen fertőzésre utaló jelet észlel, mint például bőrpírt, duzzanatot, fájdalmat vagy váladékozást, jelezze ezt azonnal kezelőorvosának, és kérjen fertőzés elleni kezelést.
- Ha a cső körüli felület érzékenyebbé válik, de fertőzés jeleit nem tapasztalja, mihamarabb kérjen tanácsot kezelőorvosától, mivel az érzékenység a fertőzés korai jele lehet.
- Ha a Prialtot egy a testen kívül levő pumpán keresztül kapja, és az infúziós rendszer bármelyik része szétkapcsolódik, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.
- Az Ön esetében az alábbi tünetek közül bármelyik utalhat agyhártyagyulladásra: magas láz, fejfájás, tarkómerevség, fáradtság, zavartság, hányinger, hányás vagy esetenként előforduló görcsrohamok. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha bármely fenti tünetet észleli magán.
- Közölje kezelőorvosával, ha bármilyen kedvezőtlen változást észlel gondolkodásában, hangulatában vagy emlékezőképességében.

- Közölje kezelőorvosával, ha kemoterápiában részesül.
- Lehetséges, hogy vérében megemelkedik a kreatin-kináz nevű enzim szintje, és bár ez általában nem okoz semmilyen tünetet vagy problémát, kezelőorvosa valószínűleg rendszeresen ellenőrizni fogja az enzim szintjét. Ezen kívül esetenként izompanaszokat is tapasztalhat. Ilyen esetben haladéktalanul értesítse kezelőorvosát, mert előfordulhat, hogy kezelőorvosa úgy dönt, le kell állítani Önnél a Prialt-kezelést.
- Amennyiben a gyógyszer beadása után az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát: hirtelen jelentkező sípoló légzés, nehézlégzés, mellkasi fájdalom, a szemhéj, az arc vagy az ajkak feldagadása, kiütés vagy viszketés (különösen, ha az egész testen jelentkezik). Ezek a tünetek súlyos allergiás reakció jelei lehetnek.
- Súlyos, hosszan tartó fájdalomtól szenvedő betegek esetében nagyobb az öngyilkosság és az öngyilkossági kísérletek valószínűsége, mint az átlag népesség körében. Arra fogékony betegeknél a Prialt depressziót is okozhat, illetve súlyosbíthatja a már fennálló depressziót. A Prialt-kezelés megkezdése előtt tájékoztassa ápolószemélyzetét, ha depresszióban szenved vagy korábban depressziós volt. Ha a Prialt-kezelés elkezdése után a depresszió rosszabbodását vagy más hangulati panaszokat tapasztal, tájékoztassa ápolószemélyzetét.
- A kezelés során álmoságot tapasztalhat, illetve előfordulhat, hogy nincs teljesen tudatában annak, ami a környezetében zajlik. Ha ez bekövetkezik, azonnal értesítenie kell kezelőorvosát, mert előfordulhat, hogy kezelőorvosa úgy dönt, le kell állítani Önnél a Prialt-kezelést.

### **Gyermekek és serdülők**

A Prialt gyermekek és serdülők részére nem ajánlott.

### **Egyéb gyógyszerek és a Prialt**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről (például baklofén, amelyet izomgörcsre való hajlam esetén alkalmaznak, klonidin, amelyet magas vérnyomás kezelésére alkalmaznak, bupivakain, amelyet helyi érzéstelenítésre alkalmaznak, morfin, amelyet fájdalomcsillapításra alkalmaznak, vagy propofol, amelyet általános érzéstelenítésre alkalmaznak, vagy bármilyen gyógyszer, amelyet intratekális injekció formájában adnak be (az agy és a gerincvelő körüli térbe adott injekció)). Álmosnak érezheti magát, ha a Prialtot együtt kapja bizonyos más fájdalomcsillapítókkal.

### **Terhesség és szoptatás:**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Prialt alkalmazása terhes, illetve fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes nők esetében nem javasolt.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Prialt használata során zavartság és álmoság előfordulásáról számoltak be. Kérjen tanácsot kezelőorvosától vezetés, vagy gépekkel való munkavégzés előtt.

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz ajánlott maximális intratekális adagonként (21,6 µg/nap), azaz gyakorlatilag nátriummentes.

## **3. Hogyan kell alkalmazni a Prialtot?**

Az Ön Prialt kezelését egy olyan orvos fogja irányítani, aki járatos a gerincvelő közelében alkalmazott gyógyszeres kezelésben és a belső és külső infúziós pumpák használatában.

Az ajánlott maximális kezdő adag napi 2,4 mikrogramm. Kezelőorvosa a fájdalom súlyosságától függően legfeljebb 2,4 mikrogrammmal növelheti a Prialt adagját naponta. A maximális adag napi 21,6 mikrogramm. A kezelés elején kezelőorvosa naponta, kétnaponta vagy még ritkábban fogja emelni a gyógyszer adagját. Szükség esetén az adag csökkenthető, illetve ha a mellékhatások jelentősek, az injekció le is állítható.

A Prialtot nagyon lassú ütemű, folyamatos infúzió formájában kell bejuttatni a gerincvelőt körülvevő térbe (intratekális alkalmazás). A folyamatos gyógyszeradagolást vagy egy a hasfalba ültetett pumpa, vagy egy derék körüli tartóban elhelyezett külső pumpa fogja biztosítani. A kezelőorvosa megbeszéli majd Önnel, melyik az Ön számára legmegfelelőbb pumpa, és mikor kell a pumpát újratölteni.

Ha úgy érzi, hogy a Prialt kezelés mellett fájdalma még mindig jelentős, vagy a mellékhatások számottevőek, forduljon kezelőorvosához.

A Prialt adását megelőzően kezelőorvosa dönthet úgy, hogy lassan abbahagyja a gerincvelőbe adott opiátok (a fájdalom kezelésére alkalmazott más típusú gyógyszerek) alkalmazását, és helyette valamilyen alternatív fájdalomcsillapító gyógyszert alkalmaz.

#### **Ha az előírtnál több Prialtot kapott**

Ha a kezelőorvosa által előírt adagnál több Prialtot kapott, a következő rendellenességeket tapasztalhatja: zavartság, beszédzavar, szótalálási nehézség, kifejezett remegés, ájulásérzés, kifejezett aluszékonyság, hányinger vagy hányás. Ebben az esetben azonnal keresse fel kezelőorvosát, illetve a kórházat.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

##### **Súlyos mellékhatások**

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi súlyos mellékhatásokat észleli, mivel előfordulhat, hogy sürgős orvosi beavatkozásra van szükség.

- Agyhártyagyulladás (100 beteg közül legfeljebb 1-10 beteget érinthet) – az agyat és a gerincvelőt borító hártya gyulladása, melyet általában fertőzés okoz. Az agyhártyagyulladás tünetei: fejfájás, tarkókötöttség, az erős fény kerülése, láz, hányás, zavartság és álmosság.
- Görcsrohamok (100 beteg közül legfeljebb 1-10 beteget érinthet) – görcsroham az az állapot, amikor valakinek gyorsan és irányíthatatlanul remeg a teste. Görcsroham alatt a beteg izmai ismételten összehúzódnak és elernyednek, és a beteg elveszítheti az eszméletét.
- Öngyilkossági gondolatok vagy öngyilkossági kísérletek (100 beteg közül legfeljebb 1-10 beteget érinthet).
- Rabdomiolízis (100 beteg közül legfeljebb 1-10 beteget érinthet) – az izomrostok lebomlása, ami vesekárosodáshoz vezethet. A rabdomiolízis tünetei: a vizelet színének kóros változása (barna színű), csökkent vizelettermelés, izomgyengeség, izomfájdalom és az izmok érzékenysége.
- Kóma (100 beteg közül legfeljebb 1-10 beteget érinthet) – eszméletlen állapot, mely során a válaszadás, valamint a felébredés nehezített.
- Anafilaxiás reakció (nem ismert, hogy hány beteget érint) – súlyos allergiás reakció, amelynek jelei a hirtelen jelentkező sípoló légzés, nehézlégzés, mellkasi fájdalom, a szemhéj, az arc vagy az ajkak feldagadása, kiütés vagy viszketés (különösen, ha az egész testen jelentkezik).

## **Egyéb mellékhatások**

### **Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)**

Zavartság, szédülés, homályos látás, fejfájás, a szemgolyók ritmikus, jobbra-balra irányuló mozgása, emlékezetkiesés vagy memóriazavar (feledékenység), hányás, hányinger, általános gyengeségérzés és álmodás.

### **Gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-10 beteget érinthet)**

Csökkent étvágy, szorongás, vagy fokozódó szorongás, hallucinációk, elalvási vagy átalvási nehézség, nyugtalanság, dezorientáció, depresszió, vagy fokozódó depresszió, idegesség, hangulati labilitás, mentális státusz változása (rendellenes gondolkodás, zavartság), paranoia, ingerlékenység, fokozódott zavartság, tanulási nehézség, emlékezetzavar vagy gondolkodási zavar, hiányzó vagy károsodott reflexek, szóbeli önkifejezés nehézsége vagy szövegértési nehézség, összemosódó beszéd, beszéd nehézsége vagy a beszédképesség elvesztése, meglátszatlanság, egyensúly- vagy koordinációs zavar, égő érzés, fokozott érzékelési zavar, csökkent éberségi szint (nem reagáló vagy majdnem eszméletlen), nyugtató hatás, összpontosítási zavar, szaglás zavara, ízérzés megváltozása vagy hiánya, remegés, zsibbadás, kettős látás, látászavar, fénykerülés, fülzúgás, szédülés illetve forgó jellegű szédülés, álló helyzetben tapasztalt ájulásérzés vagy szédülés, alacsony vérnyomás, légszomj, szájszárazság, hasi fájdalom, fokozódott hányinger, hasmenés, székrekedés, izzadás, viszketés, izomgyengeség, izomrángás, izomgörcs, izom vagy ízületi fájdalom, nehéz vagy fájdalmas vizelet, a vizelet megindításának vagy tartásának nehézsége, nyugtalanságérzés, elesés, fájdalom vagy fokozódott fájdalom, kimerültség, hidegérzet, arc-, láb- vagy lábfejduzzanat, mellkasi fájdalom, megváltozott laboreredmények, a szellemi képességek károsodása és testsúlycsökkenés.

### **Nem gyakori (1000 beteg közül legfeljebb 1-10 beteget érinthet)**

A keringő vér fertőzése, delírium (zavartság), pszichotikus zavar (kóros gondolatok és érzékelés), gondolkodási zavarok, furcsa álmok, inkohérensia (összefüggéstelen gondolkodás), eszméletvesztés, stupor (nem reagáló/nehezen ébreszthető állapotú beteg), szélütés, encefalopátia (agyi rendellenesség), agresszivitás, szívritmuszavar, nehézlégzés, emésztési zavar, kiütés, izomgyulladás, hátfájás, izomrángatózás, nyaki fájdalom, heveny veseelégtelenség, kóros EKG-lelet, emelkedett testhőmérséklet, járászavar.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Prialtot tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Az elkészített oldat fizikai és kémiai stabilitását 37°C-on 60 napon át őrzi meg.

Mikrobiológiai szempontból, a már felhígított készítményt azonnal az infúziós pumpába kell juttatni. Amennyiben az oldat nem kerül azonnali felhasználásra, az elkészített oldat felhasználás előtti tárolásának ideje és a tárolás módja tekintetében a felhasználónak kell vállalni a felelősséget, de

általában nem lehet hosszabb, mint 24 óra 2°C – 8°C közötti hőmérsékleten, kivéve, ha a hígítást ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végezték el.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha elszíneződést, zavarosságot vagy szabad szemmel látható részecskéket észlel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Prialt**

- A készítmény hatóanyaga a zikonotid.
- Egy milliliter oldat 100 mikrogramm zikonotidot tartalmaz (acetát formájában).
- Egy 1 ml-es injekciós üveg 100 mikrogrammot; egy 2 ml-es injekciós üveg 200 mikrogrammot; egy 5 ml-es injekciós üveg 500 mikrogrammot tartalmaz.
- Egyéb összetevők (segédanyagok) metionin, nátrium-klorid, injekcióhoz való víz, sósav és nátrium-hidroxid.

### **Milyen a Prialt külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

A Prialt egy oldatos infúzió (infúzió). Az oldat tiszta és színtelen. A Prialtot 1, 2 vagy 5 ml-es injekciós üveget tartalmazó dobozban kerül forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:**

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

### **Gyártó:**

HWI development GmbH  
Straßburger Straße 77  
77767 Appenweier  
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: (ÉÉÉÉ. hónap)**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

**Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

**A készítmény felhasználására, kezelésére vonatkozó útmutatások**

A Prialt tiszta, színtelen oldatként kerül forgalomba, egyszer használatos injekciós üvegben. Felhasználás előtt ellenőrizni kell, nem látható-e benne szemcsés anyag vagy elszíneződés. Elszíneződött, zavaros, vagy szemcsés anyagot tartalmazó oldat nem használható fel.

Csak egyszeri használatra. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Amennyiben hígításra van szükség, a Prialtot felhasználás előtt aseptikus körülmények között, tartósítószermentes, 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal kell felhígítani. Az infúziós pumpában lévő oldat töménysége nem lehet kevesebb 5 µg/ml-nél külső pumpa, illetve 25 µg/ml-nél belső pumpa esetén.

A szigorú aseptikus eljárás elvei követendők az infúziós oldat előállítása és kezelése, valamint a pumpa újratöltése közben. A betegnek és az egészségügyi személyzetnek ismernie kell a külső, illetve a belső infúziós rendszer használatának szabályait, és tudatában kell lenniük a fertőzésekkel szembeni védekezés szükségességének.

A pumpákra vonatkozó pontos használati útmutatást a gyártó cégtől kell beszerezni.

A Prialt a fentebb előírt koncentrációkban kémiai és fizikailag kompatibilisnek bizonyult a beültethető Synchronomed pumpával és a külső CADD-Micro pumpával. Az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitását Synchronomed pumpában, 37°C-on 14 napon át őrzi meg abban az esetben, ha a pumpába első alkalommal kerül a gyógyszer. Az első adagot tehát 14 nap múlva ki kell cserélni.

Olyan Synchronomed pumpában, amelybe nem először kerül a gyógyszer, a Prialt 37°C-on 60 napon keresztül marad stabil. A készítmény CADD-Micro pumpában, szobahőmérsékleten, 21 napon át őrzi meg stabilitását.

A megadott technikai adatok kizárólag tájékoztatásul szolgálnak, nem hivatottak az egészségügyi szolgáltatók döntésének befolyásolására.

Csak a Synchronomed-del és a CADD-Micro pumpákkal egyenértékű, CE-jelzéssel ellátott pumpákat lehet használni a ziconotid beviteléhez.

Korábban más gyógyszerek beadásához használt pumpákat, a ziconotiddal való feltöltés előtt három alkalommal át kell mosni 9 mg/ml-es (0,9%-os), injekcióhoz való (tartósítószer mentes) nátrium-klorid oldattal. Levegő bekerülését a pumpa tárolójába, illetve a fecskendőbe a minimumra kell csökkenteni, mivel az oxigén elbonthatja a ziconotidot.

A kezelés megkezdése előtt a belső pumpát 3 alkalommal át kell mosni 2 ml, 25 µg/ml koncentrációjú Prialt oldattal. Először használt pumpa esetén a Prialt koncentrációja csökkenhet az eszköz felszínén való megtapadás és/vagy a reziduális terekben való felhígulás miatt. Ezért a Prialt első alkalommal való használatakor a tárolót 14 nap után ki kell üríteni, majd újra fel kell tölteni. Ezt követően a pumpát mindig 60 nap után kell kiüríteni, majd újratölteni.