

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Prialt, 25 míkrogrömm/ml innrennslislyf, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml af lausn inniheldur 25 µg ziconotíð (sem asetat).

Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 500 µg ziconotíð (sem asetat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, lausn (innrennslislyf).

Tær, litlaus lausn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Prialt er ætlað til meðferðar við alvarlegum langvinnum verkjum hjá fullorðnum sem þurfa verkjastillandi lyf í mænuvökva.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með ziconotíði skal einungis vera í höndum lækna sem reynslu hafa af lyfjagjöf í mænuvökva.

Sjúklingar ættu að gangast undir taugageðlæknisfræðilegt mat fyrir, eftir og á meðan á meðferð með ziconotíði í mænuvökva stendur og um leið og vart verður við einhver merki eða einkenni þunglyndis (sjá kafla 4.3, 4.4., 4.8 og 5.1).

#### Skammtar

##### *Upphaf skömmtunar*

Hefja skal skömmtun með 2,4 µg/dag að hámarki og títra á einstaklingsgrundvelli í samræmi við verkjastillandi svörun sjúklings og aukaverkanir.

##### *Skammtatítrun*

Fyrir hverja skammtatítrun skal meta skammtaþörfina og aðlaga innrennslisraða dælnnar eftir þörfum upp að nýrri skömmtun.

Auka má skammta hjá sjúklingum í skrefum sem samsvara  $\leq 2,4$  µg/dag að hámarki. Lágmarksbil á milli skammtaaukninga er 24 klukkustundir. Ráðlagt bil, af öryggisástæðum er 48 klukkustundir eða meira. Hámarksdagsskammtur er 21,6 µg/dag (0,9 µg/klst.).

Miðgildi skammts við svörun er u.þ.b. 6,0 µg/dag og u.þ.b. 75% sjúklinga sem sýndu svörun þörfnuðust  $\leq 9,6$  µg/dag í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Hins vegar, til að takmarka tíðni alvarlegar aukaverkana benda skýrslur frá klínískum rannsóknum til þess að sjúklingar sem svöruðu meðferð gætu þurft minni dagsskammts sem væri u.þ.b. 3,0 – 4,5 µg/dag eða minna.

Aðlaga skal skammt ziconotíðs í mænu í samræmi við sársauka, svörun sjúklings við meðferð og tíðni aukaverkana.

#### *Almenn meðhöndlun aukaverkana*

Ef nauðsyn krefur má minnka skammtinn um hvaða magn sem er (þ.m.t. að hætta innrennsli) til þess að hafa hemil á aukaverkunum.

#### *Regla um stöðvunn meðferðar*

Hætta skal meðferð ef verkun skortir eða hún er ófullnægjandi, skilgreint sem minnkun verkja sem nema innan við 20% við hámarksskammt. Ávinningur og áhætta ætti ávalt að vera metin af lækni á einstaklingsgrundvelli.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar þegar ziconotíð er gefið sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar á sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar þegar ziconotíð er gefið sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

#### *Eldri sjúklingar $\geq 65$ ára*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá eldri fullorðnum. Hins vegar skal hafa í huga að skert nýrna- og lifrarstarfsemi er algengari hjá sjúklingum sem eru  $\geq 65$  ára.

#### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ziconotíðs hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára.

Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

Til notkunar í mænuvökva.

Gefa verður ziconotíð með samfelldu innrennsli um hollegg inn í mænugöng með því að nota vélræna innrennislisdælu sem er útvortis eða ígrædd og getur skilað nákvæmu innrennslismagni. Þar sem hætta á heilahimnubólgu sem fylgikvilla vegna holleggs sem er lengi í mænugöngum er meiri þegar útvortis holleggskerfi er notað er mælt með notkun innvortis kerfis þegar ziconotíð er gefið til lengri tíma (sjá kafla 4.4). Útvortis holleggskerfi skal einungis nota þegar ekki er unnt að koma fyrir innvortis kerfi.

Þegar gefa þarf litla skammta af ziconotíði, t.d. við upphaf skammtaaukningar verður að þynna ziconotíðið fyrir notkun með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn (án rotvarnarefna).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða gjöf krabbameinslyfja í mænuvökva (sjá kafla 4.5).

Fyrirliggjandi saga um geðrof með ziconotíði.

Saga um sjálfsvígstilraunir eða sjálfsvígshugsanir með ziconotíði (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

Sýking við inndælingarstað örinnrennslis, vanmeðhöndluð blæðingarhneigð og hindrun í hrygggöngum sem hindrar streymi miðkerfisvökva (cerebrospinal fluid, CSF).

#### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Sjúklingar ættu að gangast undir taugageðfræðilegt mat fyrir og eftir að meðferð með ziconotíði í mænu hefst og á meðan á meðferð stendur og um leið og vart verður við einhver merki eða einkenni þunglyndis (sjá kafla 4.3, 4.4, og 4.8).

Ummönnunaraðilar ættu tafarlaust að hafa samband við lækni ef sjúklingur finnur fyrir einkennum aukaverkana sem hugsanlega eru lífshættulegar.

##### Langtímanotkun

Þó að verkun og öryggi ziconotíðs hafi verið rannsakað í langtíma, opnum, klínískum rannsóknum hafa ekki verið gerðar samanburðarrannsóknir sem varað hafa lengur en þrjár vikur (sjá kafla 5.1). Hugsanlegar langtíma, staðbundnar eiturverkanir á mænu hafa ekki verið útilokaðar og forklínískar upplýsingar hvað það varðar eru takmarkaðar (sjá kafla 5.3). Þess vegna þarf að gæta varúðar við langtíma meðferð.

##### Sýkingarhætta

Lyfjagjöf í mænuvökva felur í sér hættu á hugsanlega alvarlegum sýkingum á borð við heilahimnubólgu, sem geta verið lífshættulegar. Heilahimnubólga af völdum lífvera, sem komast inn meðfram holleggnum eða vegna þess að innrennslisbúnaðurinn mengast fyrir slynsni er þekktur fylgikvilli af lyfjagjöf í mænuvökva einkum þegar notuð eru útvortis kerfi.

Sjúklingar og læknar verða að vera vakandi fyrir dæmigerðum einkennum heilahimnubólgu.

Ákjósanlegasta staðsetning holleggsendans í mænuvökva hefur ekki verið staðfest. Með því að koma holleggsendanum fyrir neðar t.d. á lendasvæði má hugsanlega minnka tíðni ziconotíð-tengdra aukaverkana á taugakerfið. Því skal íhuga vandlega staðsetningu holleggsendans til að gefa nægilegt aðgengi að svæðum sársaukanema í mænu um leið og þéttni lyfsins við heila er haldið í lágmarki.

Einungis lítill fjöldi sjúklinga hefur fengið altæka krabbameinslyfjameðferð ásamt ziconotíði í mænuvökva. Gæta skal varúðar þegar ziconotíð er gefið sjúklingum sem fá altæka krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 4.5).

##### Hækkun kreatínkínasa

Hækkun kreatínkínasa, sem veldur venjulega ekki einkennum, eru algengar meðal sjúklinga sem fá ziconotíð í mænuvökva. Viðvarandi hækkun á kreatínkínasa er sjaldgæf. Hins vegar er mælt með því að fylgjast með kreatínkínasa. Ef hækkun verður viðvarandi eða ef fram kemur klínískt marktæk hækkun í tengslum við klínísk einkenni um vöðvakvilla eða rákvöðvalýsu þarf hugsanlega að hætta notkun ziconotíðs.

##### Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi, hafa ekki sést í klínískum rannsóknum og ónæmingargeta ziconotíðs sem gefið er í mænuvökva virðist vera lítil. Hins vegar er ekki unnt að útiloka möguleika á alvarlegum ofnæmisviðbrögðum og eftir markaðssetningu hafa borist tilkynningar um bráðaofnæmisviðbrögð.

##### Vitsmunalegar og taugageðlæknisfræðilegar aukaverkanir

Vitsmunalegar og taugageðlæknisfræðilegar aukaverkanir einkum ringlun eru algengar hjá sjúklingum sem fá meðferð með ziconotíði. Vitsmunaskerðing kemur að jafnaði fram eftir nokkurra vikna meðferð. Greint hefur verið frá bráðum geðtruflunum á borð við ofskynjanir, vænisýki, andúð, árásargirni, óráð, geðrof og oflæti hjá sjúklingum sem fá meðferð með ziconotíði. Minnka skal

skammtinn af ziconotíði eða hætta að gefa lyfið ef fram koma einkenni vitsmunaskerðingar eða taugageðlæknisfræðilegar aukaverkanir einnig ber að íhuga aðrar orsakir sem gætu átt þátt í því. Áhrif ziconotíðs á vitsmuni ganga venjulega tilbaka á 1 – 4 vikum eftir að notkun lyfsins er hætt en þau geta í sumum tilvikum orðið viðvarandi. Mælt er með taugageðlæknisfræðilegu mati áður en og eftir að meðferð með ziconotíði í mænuvökva er hafin.

Hjá sjúklingum með alvarlega langvinna verki er meiri tíðni sjálfsvíga og sjálfsvígstilrauna en hjá fólki almennt. Ziconotíð getur valdið eða aukið geðdeyfð og því fylgir hætta á sjálfsvígum hjá sjúklingum sem eiga þau á hættu. Vitað er að sjúklingar með sögu um sjálfsvígstengda atburði áður en meðferð hefst, eru í meiri hættu á að fá sjálfsvígshugsanir eða þróa sjálfsvígshegðun og ætti að fylgjast vel með þeim meðan á meðferð stendur. Ráðleggja skal sjúklingum (og ummönnumaraðilum sjúklinga) að leita læknis ef vart verður við sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshegðun. Sjúklingar með sögu um sjálfsvígstilraunir með ziconotíði ættu ekki að fá ziconotíð aftur. Ekki skal nota ziconotíð hjá sjúklingum með sögu um sjálfsvígstilraunir eða sjálfsvígshugsanir með ziconotíði (kafla 4.3).

#### Bæling miðtaugakerfis

Sjúklingar hafa orðið varir við minnkaða meðvitund meðan þeir fá ziconotíð. Sjúklingurinn heldur venjulega meðvitund og öndun er ekki bæld. Aukaverkunin kann að ganga til baka sjálfkrafa en hætta skal gjöf ziconotíðs þar til hún hjaðnar. Ekki er ráðlagt að byrja aftur að nota ziconotíð hjá þessum sjúklingum. Einnig ber að íhuga að hverfa frá samhliða notkun lyfja sem slæva miðtaugakerfið þar sem þau geta átt þátt í minnkaðri árvekni.

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar sérstaklega til að kanna milliverkanir lyfja við ziconotíð. Þó valda lág þéttni ziconotíðs í plasma, umbrot fyrir tilstilli útbreiddra peptíðasa og tiltölulega lítil binding við plasmaprótein (sjá kafla 5.2) því að litlar líkur eru á milliverkunum sem byggjast á umbrotum eða sem rekja má til tilfærslu plasmapróteina milli ziconotíðs og annarra lyfja.

Engin klínísk gögn liggja fyrir um milliverkun milli krabbameinslyfja sem gefin eru í mænuvökva og ziconotíðs í mænuvökva. Ziconotíð má ekki gefa samhliða krabbameinslyfjum í mænuvökva (sjá kafla 4.3).

Einungis lítil fjöldi sjúklinga hefur fengið altæka krabbameinslyfjameðferð ásamt ziconotíði í mænuvökva. Gæta skal varúðar þegar ziconotíð er gefið sjúklingum sem eru í altækri krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 4.4).

Ekki er talið líklegt að lyf með verkun á tiltekna peptíðasa/próteasa hafi áhrif á útsetningu fyrir ziconotíði í plasma. Samkvæmt mjög takmörkuðum klínískum rannsóknum hafa bæði ACE hemlar (t.d. benazepríl, lísínópríl og móexipríl) og HIV próteasa hemlar (t.d. rítónavír, saquínavír og indínavír) engin augljós áhrif á útsetningu fyrir ziconotíði í plasma.

Ziconotíð milliverkar ekki við ópíumviðtaka. Ef hætta á notkun ópíumlyfja þegar meðferð með ziconotíði hefst skal draga úr notkun ópíata smám saman. Hjá sjúklingum sem verið er að venja af notkun ópíata í mænuvökva skal minnka innrennslisskammt í mænuvökva smátt og smátt í nokkrar vikur og gefa þess í stað lyfjafræðilega jafngildan skammt af ópíumlyfi til inntöku. Mögulegt er að bæta ziconotíði í mænuvökva við stöðuga skammta af morfíni í mænuvökva (sjá kafla 5.1) en með sérstakri aðgát vegna hárrar tíðni tauga- og geðlæknisfræðilegra aukaverkana (ringlun/óeðlilegur hugsanir, vænisýki og ofskynjanir einnig óeðlilegt göngulag) sem sumar hverjar eru alvarlegar og komu fram í rannsókn 202 þrátt fyrir lítinn skammt af ziconotíði. Uppköst, lystarleysi og útlægur bjúgur kom einnig fram þegar ziconotíði í mænuvökva var bætt við morfín í mænuvökva. Betur þolist að bæta morfíni í mænuvökva við stöðugan skammt af ziconotíði í mænuvökva (tilkynnt hefur verið um kláða) (sjá kafla 5.1).

Aukin tíðni svefnhöfga hefur sést þegar ziconotíð er gefið samhliða baklófeni, klónidíni, búpívakaíni eða própófóli til altækrar notkunar og er því ekki mælt með samhliða notkun þeirra að svo stöddu.

Engin gögn liggja fyrir varðandi samhliða notkun hálfópíataörva (t.d. brúprenorfin) með ziconotíði.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun ziconotíðs á meðgöngu.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki er mælt með notkun ziconotíðs á meðgöngu eða hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

##### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort ziconotíð/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólki.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hefja ekki/hætta meðferð með Prialt.

##### Frjósemi

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta áhrif ziconotíðs á frjósemi hjá mönnum. Í rannsóknum á rottum á frjósemi karl- og kvendýra komu engin áhrif fram hjá karldýrum en hjá kvendýrum fækkaði gulbúum, hreiðrun fósturvísa og lifandi fósturum (sjá kafla 5.3).

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Prialt hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Ziconotíð getur valdið ringlun, svefnhöfga og öðrum aukaverkunum á taugakerfið því verður að ráðleggja sjúklingum að aka hvorki né stjórna vélum ef þeir finna fyrir slíkum áhrifum.

#### **4.8 Aukaverkanir**

##### Samantekt á upplýsingum um öryggi

Öryggi ziconotíðs sem gefið er sem samfelld innrennsli í mænuvökva hefur verið metið hjá yfir 1.400 sjúklingum sem tekið hafa þátt í klínískum rannsóknum á bráðum og langvinnum verkjum. Tímalengd meðferðar hefur verið allt frá stökum innrennisskammti í eina klst. og upp í samfellda notkun í yfir 6 ár. Miðgildi útsetningartíma var 43 dagar. Innrennisskammturinn var á bilinu 0,03 - 912 µg/sólarhring og miðgildi lokaskammts var 7,2 µg/sólarhring.

Í klínískum rannsóknum urðu 88% sjúklinga varir við aukaverkanir. Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um í langtíma klínískum rannsóknum voru sundl (42%), velgja (30%), augntin (23%), ringlunarástand (25%), óeðlilegt göngulag (16%), skert minni (13%), þokusýn (14%), höfuðverkur (12%), þróttleysi (13%), uppköst (11%), og svefnhöfgi (10%). Flestar aukaverkanir voru vægar til miðlungi alvarlegar og hjöðnuðu með tímanum.

##### Tafla yfir aukaverkanir

Nema annað sé tekið fram sýnir taflan tíðni aukaverkana sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum með ziconotíði í mænuvökva (stutt og langvarandi útsetning). Innan tíðniflokka eru aukaverkanir taldar upp í röð eftir lækkandi tíðni.

Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )

Algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )

Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ )

Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ )

Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ )

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Sýklasótt, heilahimnubólga	
Ónæmiskerfi				Bráðaofnæmisviðbrögð <sup>a</sup>
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst, lystarleysi		
Geðræn vandamál	Ringlunarástand	Kvíði, ofheyrnir, svefnleysi, uppnám, vistarfirring, ofskynjanir, ofsjónir, geðdeyfð, vænisýki, bráðlyndi, versnuð geðdeyfð, taugaveiklun, geðsveiflur, breytingar á andlegu ástandi, versnandi kvíði, versnandi ringlun	Óráð, geðrof, sjálfsvígs-hugleiðingar, sjálfsvígstilraun, hugsanatálmi, óeðlilegir draumar, árásargirni	

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	Sundl, augntin, skert minni, höfuðverkur, svefnhöfgi	Tormæli, minnisleysi, bragðskynstruflun, skjálfti, skert jafnvægi, hreyfiglöp, málstol, brunatilfinning, slæving, óeðlilegt húðskyn, minnkað snertiskyn, athyglisbrestur, taltruflun, viðbragðaleysi, óeðlileg samhæfing, stöðutengt sundl, vitsmunatruflun, aukið snertiskyn, minnkuð viðbrögð, bragðleysi, minnkuð meðvitund, brengluð skynjun, lyktarglöp, andleg skerðing	Samhengisleysi, meðvitundarleysi, dá, hugstol, krampar, heilablóðfall, heilakvilli	
Augu	Þokusýn	Tvísýni, sjóntruflun, ljósfælni		
Eyru og vöndarhús		Svimi, eyrnasuð		
Hjarta			Gáttatif	
Æðar		Réttstöðuþrýstingsfal I, lágþrýstingur		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði	Andnauð	
Meltingarfæri	Ógleði, uppköst	Niðurgangur, munnþurrkur, hægðatregða, versnandi ógleði, verkur í efri hluta kviðar	Meltingartruflanir	
Húð og undirhúð		Kláði, aukin svitamyndun	Útbrot	
Stoðkerfi og stoðvefur		Verkur í útlím, vöðvaþrautir, vöðvakrampar, sinadráttur, vöðvaslappleiki, liðverkir, þroti í útlimum	Rákvöðvasundrun, vöðvabólga, bakverkur, vöðvakippir, hálsverkur	
Nýru og þvaggfæri		Þvagteppa, þvaglátshik, þvaglátstregða, þvagleiki	Bráð nýrnabilun	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Óeðlilegt göngulag, þróttleysi	Þreyta, sótthiti, svefndrungi, bjúgur í útlimum, kuldahtrollur, dettni,	Erfiðleikar við gang	



Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
		brjóstverkur, kuldatilfinning, verkir, taugaspenna, versnandi verkir		
Rannsóknaniðurstöður		Aukinn kreatínfosfókínasi í blóði, þyngdartap	Óeðlilegt hjartalínurit, aukinn aspartatamínó-transferasi, aukinn kreatínfosfókínasi MM í blóði, aukinn líkamshiti	

<sup>a</sup>Frá aukaverkanatilkyningum eftir markaðssetningu

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### Heilahimnubólga

Gjöf lyfja í mænuvökva hefur í för með sér hættu á mögulega alvarlegum sýkingum svo sem heilahimnubólgu sem getur verið lífshættuleg. Sjúklingar og læknar þurfa að vera á verði gagnvart dæmigerðum einkennum heilahimnubólgu (sjá kafla 4.4).

#### Hækkun kreatínkínasa

Hækkun kreatínkínasa var yfirleitt án einkenna. Mælt er með eftirliti með kreatínkínasa. Íhuga skal að hætta meðferð með ziconotíði ef stigvaxandi eða veruleg hækkun verður á kreatínkínasa ásamt klínískum einkennum vöðvakvilla eða rákvöðvalýsu (sjá kafla 4.4).

#### Aukaverkanir á miðtaugakerfi

Vitsmunalegar og taugageðlæknisfræðilegar aukaverkanir eru algengar hjá sjúklingum sem fá meðferð með ziconotíði. Vitsmunaskerðing kemur að jafnaði fram eftir nokkurra vikna meðferð. Greint hefur verið frá bráðum geðtruflunum á borð við ofskynjanir, vænisyki, andúð, árásargirni, óráð, geðrof og oflæti hjá sjúklingum sem fá meðferð með ziconotíði. Minnka skal skammtinn af ziconotíði eða hætta að gefa lyfið ef fram koma einkennum vitsmunaskerðingar eða taugageðlæknisfræðilegar aukaverkanir, einnig ber að íhuga aðrar orsakir sem gætu átt þátt í því. Áhrif ziconotíðs á vitsmuni ganga venjulega tilbaka á 1 – 4 vikum eftir að notkun lyfsins er hætt en þau geta í sumum tilvikum orðið viðvarandi. Fyrirliggjandi gögn útiloka ekki möguleikann á aukinni hættu á sjálfsvígum þegar ziconotíð er notað. Ekki má nota Príalt hjá sjúklingum með sögu um sjálfsvígstílaunir eða sjálfsvígshugsanir með ziconotíði (kafla 4.3). Mælt er með taugageðlæknisfræðilegu mati áður en og eftir að meðferð með ziconotíði í mænuvökva er hafin (sjá kafla 4.2 og 4.4).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Í rannsóknum á innrennsli í bláæð fengu heilbrigðir karlkyns sjálfboðaliðar ziconotíð í skömmtum sem námu allt að 70.000 µg/sólarhring eða 3.200 faldan þann hámarksskammt sem ráðlagður er til innrennslis í mænuvökva á dag. Stöðutengdur lágþrýstingur kom fram hjá nánast öllum sem fengu stóra skammta af ziconotíði í bláæð.

Hámarksskammtur sem ráðlagt er að gefa í mænuvökva er 21,6 µg/sólarhring. Hámarksskammtur sem ætlað var að nota af ziconotíði í mænuvökva í klínískum rannsóknum var 912 µg/sólarhring eftir skammtaukningu í 7 daga.

### Einkenni

Í einni klínískri rannsókn fékk karlkyns krabbameinssjúklingur af vangá ofskammt ziconotíðs í mænuvökva sem nam 744 µg á 24 klst. (31 µg/klst.) og hóf meðferðina aftur með ætluðum skammti eftir að hafa fundið fyrir minnkun á verkjum samkvæmt VASPI verkjaskalanum (Visual Analog Scale of Pain Intensity) úr 82 í 2,5 mm. Hjá sumum sjúklingum sem fengu skammta í mænuvökva sem voru stærri en ráðlagður hámarksskammtur komu óhófleg lyfjafræðileg áhrif fram t.d. hreyfiglöp, augntin, sundl, hugstol, minnkuð meðvitund, vöðvakrampar, ringlunarástand, slæving, lágþrýstingur, málstol, taltruflun, velgja og uppköst. Ekkert benti til öndunarbælingar. Flestir þeir sjúklingar sem fylgst var með jöfnuðu sig innan 24 klst. frá því að hætt var að nota lyfið.

### Meðferð

Grípa skal til almennrar stuðningsmeðferðar hjá sjúklingum sem fá of stóran skammt þar til óhófleg lyfjafræðileg áhrif lyfsins hafa hjaðnað.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Verkjalyf, önnur verkjalyf og hitalækkandi lyf, ATC flokkur: N02BG08

### Verkunarháttur

Ziconotíð er samtengd hliðstæða ω-cónópeptíðs, MVIIA, sem er að finna í eitri *Conus magus* sjávarsnigils. Það er N-gerð af kalsíumgangaloka (NCCB). N-gerð kalsíumganga stillir losun taugaboðefna í sérstökum taugafrumum sem sjá um mænuvinnslu verkja. Með því að bindast við þessa N-gerð kalsíumganga í taugafrumum hamlar ziconotíð hinum rafspennunæma kalsíumstraumi inn í sársaukaskyntaugar sem enda næst yfirborðinu í afturhorni mænunnar. Þetta hamlar síðan losun þeirra á taugaboðefnum (þ.m.t. P-efninu) og þannig boð mænunnar um sársauka.

### Lyfhrif

Þó að í ljós hafi komið tölfræðilega marktæk tengsl og sáemileg fylgni milli útsetningar (AUC, C<sub>max</sub>) í heila- og mænuvökva (CSF) og klínískra svörunarmælinga eftir 1 klst. gjöf í mænuvökva hefur ekki enn tekist að finna skýr tengsl milli skammts, þéttni og svörunar. Margir næmir sjúklingar öðlast nánast hámarksverkjastillingu innan nokkurra klukkustunda eftir gjöf viðeigandi skammts. Hins vegar geta hámarksáhrif tafist í u.þ.b. 24 klst. hjá sumum sjúklingum. Miðað við að verkjastilling og aukaverkanir koma fram við svipaða skammta er ráðlagður lágmarkstími á milli skammtaaukninga 24 klst. Ráðlagður tími á milli skammtaaukninga, af öryggisástæðum er 48 klst. eða meira. Ef nauðsyn krefur má minnka skammtinn um hvaða magn sem er (þ.m.t. að hætta innrennsli) til þess að hafa hemil á aukaverkunum af lyfinu.

Aukaverkanir á taugakerfið, einkum sundl, velgja og óeðlilegt göngulag virðast hafa fylgni við útsetningu í heila- og mænuvökva þó að skýr tengsl hafi ekki verið staðfest.

Við innrennsli í mænuvökva verður lítil útsetning í plasma vegna ráðlags hægs innrennslis í mænuvökva og vegna tiltölulega hraðrar plasmautþreinsunar (sjá kafla 5.2). Því ættu lyfjafræðileg áhrif sem tengjast altækri útsetningu að vera í lágmarki.

Miðgildi þess skammts sem gefur svörun er u.þ.b. 6,0 µg/sólarhring og u.þ.b. 75% af sjúklingum sem svara meðferðinni þurfa ≤ 9,6 µg/sólarhring í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Hins vegar, til að takmarka tíðni alvarlegar aukaverkana benda skýrslur frá klínískum rannsóknum til þess að sjúklingar sem svöruðu meðferð gætu þurft minni dagsskammts sem væri u.þ.b. 3,0 – 4,5 µg/dag eða minna.

Til þess að takmarka alvarlegar aukaverkanir er mælt með litlum upphafsskammti og hægri títrun, ávalt með hliðsjón af þröngum meðferðarglugga. Ráðlagður hámarksskammtur er 21,6 µg/sólarhring. Hins vegar hefur komið í ljós í klínískum rannsóknum að sjúklingar sem þola skammta sem nema 21,6 µg/sólarhring eftir hæga skammtaaukningu á 3 - 4 vikum þola venjulega stærri skammta, allt upp í 48,0 µg/sólarhring.

Engar vísbendingar eru um að lyfjapól myndist fyrir ziconotíði hjá sjúklingum. Þegar tekið er mið af takmörkuðum upplýsingum er hins vegar ekki unnt að útiloka að þol myndist. Hugsanlega þarf að athuga hversu opinn holleggurinn inn í mænugöngin er ef skammturinn sem þarf af ziconotíði eykst stöðugt án þess að ávinningur hljóttist, eða aukning verður á aukaverkunum.

Aðrar skammtaáætlanir, m.a. að byrja með minni skömmtum af ziconotíði og að gefa lyfið með inndælingu í einum skammti, hafa verið skoðaðar í takmörkuðum fjölda rannsókna sem greint er frá í birtum greinum.

Rannsóknir á gjöf lyfsins með inndælingu í einum skammti benda til þess að inndæling í einum skammti geti komið að gagni við að greina þá sjúklinga sem hefðu ávinning af langtímanotkun ziconotíðs, en hins vegar getur inndæling í einum skammti valdið meiri aukaverkunum en samfelld innrennslisgjöf. Þessar rannsóknir benda til þess að aðrar aðferðir við gjöf ziconotíðs geti verið mögulegar, en vegna þess hve sjúklingarnir eru fáir eru þessar rannsóknir ekki afgerandi og sem stendur liggja ekki fyrir fullnægjandi niðurstöður til þess að hægt sé að ráðleggja slíkar aðrar skammtaáætlanir á grundvelli þeirra.

#### Verkun og öryggi

Gerðar voru þrjár klínískar rannsóknir með samanburði við lyfleysu á ziconotíði í mænuvökva.

Tvær skammtíma rannsóknir 95-001 (illkynja verkir) og 96-002 (ekki illkynja verkir) sem 366 sjúklingar tóku þátt í sýndu fram á virkni ziconotíðs í mænuvökva við alvarlegum langvinnnum verkjum og var prósentubreyting á VASPI verkjaskalanum (Visual Analog Scale of Pain Intensity) notuð sem helsti mælikvarði á virkni. Þessar rannsóknir stóðu stutt yfir, sú fyrri í 5 daga og sú seinni í 6, og skammtar voru auknir hraðar og stærri skammtar notaðir en ráðlagt er í kafla 4.2.

Breyta	Meðferð ákvörðuð í upphafi		p-gildi
	Ziconotíð (n = 71)	Lyfleysa (n = 40)	
Meðal VASPI einkunn í upphafi í mm (SD)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	–
Meðal VASPI einkunn við lok upphaflegrar skammtaaukningar í mm (SD)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	–
Bati í % á VASPI einkunn við lok upphaflegrar skammtaaukningar (SD)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Fjöldi sem svaraði meðferð <sup>a</sup> n (%)	34 (47,9%)	7 (17,5%)	0,001
Upphafsskammtur af ziconotíði	9,6 µg/d (0,4 µg/klst.)		
Títrunartíðni	Á 12 klst. fresti		
Breyttur <sup>b</sup> upphafsskammtur	2,4 µg/d (0,1 µg/klst.) eða minna		
Breytt <sup>b</sup> títrunartíðni	Á 24 klst. fresti að hámarksskammti eða verkjastillingu		
Skammtur við lok skammtaaukningar (µg/klst.)			
Meðaltal	0,91		
Miðgildi	0,60		
Spönnun	0,074 - 9,36		

<sup>a</sup>Fjöldi sem svaraði meðferð var skilgreindur sem þeir sjúklingar sem 1) fundu fyrir ≥ 30% lækkun á VASPI einkunn miðað við upphafsgildi; 2) héldu áfram að fá óbreytt eða minnkað magn af samhliða ópíatverkjalyfjum; og 3) héldu áfram að nota sömu tegund af ópíötum og áður en innrennsli var hafið, ef þeir fengu ópíöt.

<sup>b</sup>Breytingar á rannsóknaráætlun fyrir betra þol reyndust nauðsynlegar eftir að mikill fjöldi aukaverkana í taugakerfi átti sér stað í kjölfar þess að meðferð var hætt. Aukaverkanirnar gengu til baka og tíðni þeirra minnkaði með minnkuðum upphafsskammti og lægri tíðni títrunar.

Tímalengd rannsóknar: fimm dagar

SD – staðalfrávik.

Niðurstöður um verkun úr rannsókn 96-002 (ekki illkynja verkir; Wallace og fl. 2006)

Breyta	Meðferð ákvörðuð í upphafi		p-gildi
	Ziconotíð (n = 169) <sup>b</sup>	Lyfleysa (n = 86)	
Meðal VASPI einkunn í upphafi í mm (SD)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	–
Meðal VASPI einkunn við lok upphaflegrar skammtaaukningar í mm (SD)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	–
Bati í % á VASPI einkunn við lok upphaflegrar skammtaaukningar (SD)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Fjöldi sem svaraði meðferð <sup>a</sup> n (%)	57 (33,7%)	11 (12,8%)	< 0,001
Upphafsskammtur af ziconotíði	9,6 µg/d (0,4 µg/klst.)		
Títrunartíðni	Á 24 klst. fresti að sársaukaleysi, hámarksskammti eða merkja um aukaverkanir		
Títrunartími (klst.) og skammtur (µg/klst.)	0-24 0,4 24-48 0,9 48-72 1,8 72-96 3,4 96-120 5,3 120-144 7,0		
Endurskoðaður <sup>c</sup> upphafsskammtur	2,4 µg/d (0,1 µg/klst.)		
Endurskoðuð <sup>c</sup> títrunartíðni	Á 24 klst. fresti að hámarksskammti eða verkjastillingu		
Endurskoðaður <sup>c</sup> títrunartími (klst.) og skammtur (µg/klst.)	0-24 0,1 24-48 0,2 48-72 0,3 72-96 0,6 96-120 1,2 120-144 2,4		
Skammtur við lok skammtaaukningar (µg/klst.)			
Meðaltal	1,02		
Miðgildi	0,50		
Spönnun	0,019 - 9,60		

<sup>a</sup>Fjöldi sem svaraði meðferð var skilgreindur sem þeir sjúklingar sem 1) fundu fyrir ≥ 30% lækun á VASPI einkunn miðað við upphafsgildi; 2) héldu áfram að fá óbreytt eða minnkað magn af samhliða ópíumverkjalyfjum; og 3) héldu áfram að nota sömu tegund af ópíötum og áður en innrennsli var hafið, ef þeir fengu ópíöt.

<sup>b</sup>VASPI einkunnir varðandi ziconotíð fengust frá 164 sjúklingum við lok skammtaaukningar.

<sup>c</sup>Breytingar á rannsóknaráætlun fyrir betra þol reyndust nauðsynlegar vegna mikils fjölda aukaverkana við háa skammta.

Tímalengd rannsóknar: Sex dagar með viðbótar fimm dögum á göngudeild hjá þeim sem sýndu svörun við ziconotíði.

SD – staðalfrávik.

Orsakir verkja í rannsóknum 95-001 (illkynja verkir) og 96-002 (ekki illkynja verkir) voru margvíslegar og meðal þeirra voru verkir í beinum (n = 38) einkum vegna beinmeinvarpa (n = 34), mænujúkdómar (n = 38) í helmingi þeirra tilvika var um að ræða áverka á mænu með lömum (n = 19),

taugakvilli (n = 79), taugarótarkvilli (n = 24), verkur í hrygg (n = 91) einkum vegna misheppnaðrar skurðaðgerðar á baki (n = 82) og aðrar orsakir (n = 82). Hjá nokkrum sjúklingum var fleiri en ein orsök verkja. Áhrif ziconotíðs í mænuvökva voru augljós hjá öllum hópum.

Rannsókn 301 (n = 220) varði lengur (21 dag), farið var varlegar í skammtaaukningu og minni skammtar notaðir af ziconotíði í mænuvökva og þátttakendur voru sjúklingar sem höfðu svarað meðferð verst í rannsóknunum þremur. Hjá öllum sjúklingunum í 301 rannsókninni hafði meðferð með blöndu verkjalyfja í mænuvökva brugðist og læknað töldu að 97% sjúklinganna myndu ekki svara tiltækum meðferðum. Meirihlutinn hafði verki í hrygg (n = 134), einkum eftir misheppnaða skurðaðgerð á baki (n = 110), færri voru með taugakvilla (n = 36). Einungis fimm voru með illkynja verki. Aðalendapunktur var prósentubreyting á VASPI einkunn. Áhrif ziconotíðs í mænuvökva í rannsókn 301 voru minni en í skammtíma rannsóknunum tveimur sem fyrr voru nefndar. Tíðni og alvarleiki aukaverkana var einnig minni aðallega vegna minni upphafsskammts við 2,4 µg/d og 0,1 µg/klst. og skammtaaukning var takmörkuð við 1,2-2,4 µg/d.

#### Niðurstöður um virkni úr rannsókn 301 (þrálátir verkir; Rauck og fl. 2006)

Breyta	Meðferð ákvörðuð í upphafi		p-gildi
	Ziconotíð (n = 112)	Lyfleysa (n = 108)	
Meðal VASPI einkunn í upphafi í mm (SD)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Meðal VASPI einkunn við lok upphaflegrar skammtaaukningar í mm (SD)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	-
Bati í % á VASPI einkunn við lok upphaflegrar skammtaaukningar (SD)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Fjöldi sem svaraði meðferð <sup>a</sup> n (%)	18 (16,1%)	13 (12,0%)	0,390
Upphafsskammtur af ziconotíði	2,4 µg/d (0,1 µg/klst.)		
Títrunartíðni	Að lágmarki á sólarhringsfresti		
Títrunarskammtur	Takmarkaður við 1,2-2,4 µg/d (0,05-0,10 µg/klst.)		
Skammtur við lok skammtaaukningar (µg/klst.)			
Meðaltal	0,29		
Miðgildi	0,25		
Spönnun	0,0 - 0,80		

<sup>a</sup>Fjöldi sem svaraði meðferð var skilgreindur sem þeir sjúklingar sem fundu fyrir ≥ 30% lækun á VASPI einkunn miðað við í upphafsgildi.

Tímalengd rannsóknar: 21 dagar

SD: Staðalfrávik.

#### Reynsla eftir markaðssetningu

Frá samþykkt markaðsleyfis hafa raunverulegar upplýsingar verið birtar um langvarandi verkjameðferð með ziconotíði sem einlyfjameðferð hjá <100 sjúklingum. Hjá sjúklingum sem sýndu svörum við fyrstu meðferð (um 50% sjúklinga) leiddi örugg og árangursrík notkun ziconotíðs með litlum upphafsskammti, lágum títrunarskömmtum og færri skammtaaukningum til verkjastillingar með bættu öryggi samanborið við hærri upphafsskammt og hraðari títrun.

#### Rannsóknir á samsettri meðferð með morfíni í mænuvökva

Klínískar rannsóknir 201 og 202 benda til þess að samsett meðferð með ziconotíði í mænuvökva og morfíni í mænuvökva geti gefist vel til að minnka sársauka og draga úr altækri notkun ópíumlyfja til lengri tíma hjá sjúklingum þar sem ekki náðist að halda sársaukanum nægilega vel í skefjum með þeim hámarksskammti sem þeir þöldu af ziconotíði einu sér í mænuvökva (miðgildi 8,7 µg/sólarhring,

meðaltal 25,7 µg/sólarhring – rannsókn 201) eða með morfíni í mænuvökva einu sér (rannsókn 202). Þegar ziconotíði í mænuvökva er bætt við stöðuga skammta af morfíni í mænuvökva geta geðrænar aukaverkanir komið fram (t.d. ofskynjanir, vænisýki) eða nauðsynlegt getur verið að hætta lyfjagjöf vegna aukinna aukaverkana eins og í upphafi einlyfjameðferðar með ziconotíði í mænuvökva (sjá kafla 4.5).

## 5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf ziconotíðs í heila- og mænuvökva hafa verið rannsökuð eftir einnar klst. innrennsli 1 - 10 µg af ziconotíði í mænuvökva hjá sjúklingum með langvinna verki. Einnig voru lyfjahvörf í plasma rannsökuð eftir að gefnir voru skammtar (0,3 – 10 µg/kg/24 klst.) í bláæð. Hér á eftir fer samantekt á lyfjahvarfaupplýsingum eftir gjöf í mænuvökva og bláæð.

### Lyfjahvörf ziconotíðs í heila- og mænuvökva (CSF) og plasma [meðaltal ± SD (miðgildi)]

Íkomuleið	Viðtöku-vökvi	Fjöldi sjúklinga	CL (ml/mín)	Vd (ml)	t <sub>1/2</sub> (klst.)
Í mænuvökva	CSF	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
Í bláæð	Plasma	21	270 ± 44 (260)	30.460 ± 6.366 (29.320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

CL = úthreinsun; Vd = dreifingarrúmmál; t<sub>1/2</sub> = helmingunartími

### Frásog

Eftir einnar klst. gjöf í mænuvökva (1 – 10 µg) voru gildi heildarútsætningar (AUC; á bilinu: 83,6 – 608 ng/klst./ml) og hámarksþéttni (C<sub>max</sub>; á bilinu: 16,4 – 132 ng/ml) mismunandi og skammtaháð en virtust aðeins vera um það bil í réttu hlutfalli við skammt. Plasmapéttni eftir samfellit (≥ 48 klst.) innrennsli í mænuvökva (≤ 21,6 µg/sólarhring) virðist vera tiltölulega lítil og venjulega ógreinanleg (þ.e. um það bil 80% plasmasýna sem safnað er frá verkjasjúklingum innihalda ekkert mælanlegt lyf; < 0,04 ng/ml). Ekki hefur orðið vart við uppsöfnun ziconotíðs í plasma eftir langvarandi gjöf í mænuvökva (í allt að 9 mánuði).

### Dreifing

Miðgildi dreifingarrúmmáls (Vd: 99 ml) ziconotíðs í heila- og mænuvökva (CSF) er milli mænuvökvarúmmálsins (u.þ.b. 75 ml) og heildar CSF-rúmmáls (u.þ.b. 130 ml). Ziconotíð virðist dreifast aðallega innan heila- og mænuvökva þar til það flyst yfir í blóðrásina. Þegar ziconotíð kemst yfir í blóðrásina virðist það dreifast í mun meiri mæli miðað við dreifingarrúmmál í plasma sem nemur u.þ.b. 30 l og einungis u.þ.b. 53% þess binst (ósértækt) við prótein í plasma hjá mönnum.

### Umbrot

Ziconotíð er peptíð sem byggt er úr 25 amínósýrum með L-lögun sem finnast í náttúrunni. Lyfið virðist ekki svo neinu nemi umbrotna í heila- og mænuvökva. Eftir að það flyst yfir í blóðrásina er búist við því að ziconotíð hafi einkum tilhneigingu til að verða fyrir próteinsundrun fyrir tilstilli ýmissa útbreiddra peptíðasa/próteasa sem eru í flestum líffærum (t.d. nýrum, lifur, lungum, vöðvum, o.s.frv.), og klofna þannig niður í peptíðbrot og einstakar óbundnar amínósýrur. Gert er ráð fyrir að burðarkerfi í frumum taki upp þær óbundnu amínósýrur sem þannig losna og þær gangist annaðhvort undir eðlilegt millumbrot eða séu notaðar sem hvarfefni fyrir nauðsynlega lífefnasmíði. Vegna viðtækrar dreifingar þessara peptíðasa er þess ekki vænst að skert lifrar- eða nýrnastarfsemi hefði áhrif á altæka úthreinsun ziconotíðs. Líffræðileg virkni hinna ýmsu umbrotsefna sem gert er ráð fyrir að verði til við próteinsundrunina hefur ekki verið metin. Ólíklegt er að umbrotsefni ziconotíðs hafi marktæka líffræðilega virkni þar sem komið hefur í ljós að peptíð sem eru með lykkju hafa bindisækni við rafspennunæm kalsíumgöng af N-gerð sem næm eru fyrir spennu sem er nokkrum stærðargráðum lægri en hjá móðurefninu (ziconotíði).

### Brotthvarf

Meðalúthreinsun ziconotíðs (0,38 ml/mín) er nálægt umsetningarhraða heila- og mænuvökva hjá fullorðnu fólki (0,3 – 0,4 ml/mín). Þar af leiðir að brotthvarf ziconotíðs úr heila- og mænuvökva

(meðaltal  $t_{1/2} = 4,6$  klst) virðist vera með meginstraumi heila-og mænuvökva út úr miðtaugakerfinu gegnum skúmtoturnar og flyst þannig inn í blóðrásina. Afar lítillar plasmabéttni zíxonótíðs verður vart í blóðrásinni eftir gjöf í mænuvökva bæði vegna hægs innrennslis í mænuvökva og tiltölulega hraðrar úthreinsunar úr plasma. Meðalhelmingunartími brotthvarfs í plasma ( $t_{1/2}$ ) er 1,3 klst. Ziconotíð er peptíð með tiltölulega lítinn sameindamassa (MW = 2.639) og síast gegnum nýrnagaukla en einungis smávægilegt magn af ziconotíði (< 1%) kemur fram í þvagi hjá mönnum eftir innrennslis í bláæð. Það er vegna þess að nánast allt virka efnið sem síast er fljótt innfrumað og að lokum flutt aftur inn í blóðrásina.

#### Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar sérstaklega til að meta áhrif skertrar nýrna- eða lifrarstarfsemi. Þar sem peptíðasar eru fyrir hendi í ýmsum líffærum líkamans er hins vegar ekki búist við því að skerðing á nýrna- eða lifrarstarfsemi hafi marktæk áhrif á altæka útsetningu fyrir ziconotíði.

#### Aðrir sérstakir sjúklingshópar

Þó einungis takmörkuð gögn liggja fyrir hefur kynstofn, hæð, þyngd, kyn eða aldur engin augljós áhrif á útsetningu fyrir ziconotíði í heila- og mænuvökva eftir gjöf í mænuvökva.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Í forklínískum rannsóknum komu eiturverkanir einungis fram við skömmtun sem talin er vera það langt yfir hámarksskömmtun fyrir menn að litlu skipti fyrir klíníska notkun.

Í rannsóknum á fremur langvarandi innrennslis í mænuvökva hjá rottum og hundum komu fram áhrif á atferli við skammta sem námu  $\geq 8$  földum ráðlögðum klínískum hámarksskammti til innrennslis í mænuvökva þ.e. 21,6  $\mu\text{g/sólarhring}$  (miðað við mg/kg). Þessi áhrif voru útskýrð á grundvelli óhóflegrar lyfjafræðilegrar verkunar ziconotíðs en ekki meinsemda af völdum eiturverkana á taugar eða eiturverkana á marklíffæri. Fram komu m.a. skammvinn áhrif á taugakerfið sem gengið gátu til baka og einkenndust af skjálfta, ósamhæfðum hreyfingum og of- og vanvirkni.

Ekki hefur verið sýnt fram á langtímaafleiðingar á starfsemi taugafruma við samfellda gjöf N-gerðar kalsíumgangaloka hjá tilraunadýrum. Breytingar á taugaboðum hafa ekki verið rannsakaðar hjá tilraunadýrum. Ziconotíð olli ekki stökkbreytingum í erfðaeftni baktería og hafði ekki eiturverkanir á erfðaeftni. Langvinnar dýrarrannsóknir hafa ekki verið gerðar til að meta krabbameinsvaldandi áhrif ziconotíðs. Hins vegar framkallaði ziconotíð ekki frumubreytingar í *in vitro* prófi á gullhamstrafóstrum og jók ekki frumufjölgun (forstig krabbameins) eða stýrðan frumudauða eftir hálflangvinna útsetningu í mænuvökva hjá hundum.

Í frjósemisrannsóknum á rottum voru engin áhrif á karldýr en fækkun gulbúa, hreiðrunar fósturvísa og lifandi fósturvísa kom fram hjá kvendýrum. Engar aukaverkanir á æxlun kvendýra og þroska eftir fæðingu hjá rottum kom fram þegar almenn útsetning var allt að 2.300-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt í mænuvökva.

Ziconotíð olli ekki vansköpun hjá rottum og kaninum þegar útsetning var < 100-föld útsetning hjá mönnum.

Þessar niðurstöður benda ekki til marktækrar hættu fyrir menn þar sem altæk útsetning sem framkallaði þessi áhrif hjá rottum og kaninum var hlutfallslega mikil.



## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Metíónín  
Natríumklóríð  
Vatn fyrir stungulyf  
Saltsýra (til pH stillingar)  
Natríumhýdroxíð (til pH stillingar)

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

### 6.3 Geymsluþol

4 ár.

#### Geymsluþol meðan á notkun stendur (þynnt lyf)

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir blöndun í 60 daga við 37°C.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að flytja lyfið samstundis í innrennislisdæluna eftir þynningu. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og aðstæður eftir blöndun áður en lyfið er gefið á ábyrgð notanda og geymslutími á venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C – 8°C, nema þynning hafi verið gerð með smitgát við fullgiltar aðstæður.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglös úr gleri af gerð I með bútýlgúmmítöppum sem húðaðir eru með flúorblandaðri fjölliðu.

Hvert hettuglas inniheldur 20 ml af innrennislislyfi, lausn.

Eitt hettuglas er í hverri öskju.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ef þynningar er þörf á að þynna Prialt með smitgát með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn (án rotvarnarefna), fyrir notkun. Þéttni lausnarinnar sem notuð er í innrennislisdælunni má ekki vera minni en 5 µg/ml af ziconotíði í útvortis dælu og 25 µg/ml í innvortis dælu.

Öll meðferð innrennislislyfsins og áfylling dælu á að fara fram með smitgát. Sjúklingurinn og heilbrigðisstarfsmenn verða að kunna skil á hvernig meðhöndla skuli útvortis eða innvortis innrenniskerfið og gera sér ljósa þörfina á að verjast sýkingum.

Sérstök fyrirmæli um notkun dælanna verður að fá frá framleiðanda.

Prialt hefur reynst vera efna- og eðlisfræðilega samrýmanlegt ígræðanlegri Synchroned dælu og útvortis CADD-Micro dælu þegar þéttin er sú sem tilgreind var hér áður. Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 14 daga við 37°C í Synchroned dælunni þegar dælan hefur ekki áður verið útsett fyrir lyfinu. Því verður setja nýja áfyllingu í stað þeirrar upphaflegu eftir 14 daga.

Prialt reyndist stöðugt í 60 daga við 37°C í Synchroned dælu sem áður hafði verið útsett fyrir lyfinu. Sýnt hefur verið fram á stöðugleika í 21 dag við stofuhita í CADD-Micro dælunni.

Tæknilegu gögnin eru einungis til upplýsingar og eiga ekki að takmarka val þeirra sem veita heilbrigðisþjónustu. Nota skal CE merktar dælur sem jafngilda Synchroned og CADD-Micro dælunum til að gefa Prialt.

Dælur sem áður hafa verið notaðar til að gefa önnur lyf verður að skola þrisvar sinnum með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi (án rotvarnarefna) áður en þær eru fylltar með Prialt. Gæta skal þess að setja sem minnst loft inn í geymi eða rörlykju dælnnar, því að súrefni getur skemmt ziconotíð.

Áður en meðferð er hafin verður að skola innvortis dæluna þrisvar sinnum með 2 ml af Prialt í styrknum 25 µg/ml. Þéttni Prialt í glænýrri dælu getur minnkað vegna viðloðunar við yfirborð búnaðarins og/eða þynningar vegna afgangsrýmis í búnaðinum. Af þessum sökum ber eftir fyrstu notkun Prialt að tæma geyminn og fylla á hann aftur eftir 14 daga. Upp frá því skal tæma dæluna og fylla á hana aftur á 60 daga fresti.

Skoða skal Prialt með tilliti til óuppleystra agna eða litabreytinga á lausninni áður en hún er gefin. Ekki má nota lausnina ef hún er skýjuð eða vart verður við litabreytingar eða óuppleystar agnir.

Eingöngu einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Þýskaland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/04/302/004 – 20 ml innrennslislyf, lausn.

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. febrúar 2005  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. september 2014

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

## 1. HEITI LYFS

Prial, 100 míkrogrömm/ml innrennslislyf, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml af lausn inniheldur 100 µg ziconotíð (sem asetat).

Hvert 1 ml hettuglas inniheldur 100 µg ziconotíð (sem asetat).

Hvert 2 ml hettuglas inniheldur 200 µg ziconotíð (sem asetat).

Hvert 5 ml hettuglas inniheldur 500 µg ziconotíð (sem asetat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, lausn (innrennslislyf).

Tær, litlaus lausn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Prial er ætlað til meðferðar við alvarlegum langvinnnum verkjum hjá fullorðnum sem þurfa verkjastillandi lyf í mænuvökva.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með ziconotíði skal einungis vera í höndum lækna sem reynslu hafa af lyfjagjöf í mænuvökva.

Sjúklingar ættu að gangast undir taugageðlæknisfræðilegt mat fyrir, eftir og á meðan á meðferð með ziconotíði í mænuvökva stendur og um leið og vart verður við einhver merki eða einkenni þunglyndis (sjá kafla 4.3, 4.4., 4.8 og 5.1).

#### Skammtar

##### *Upphaf skömmunar*

Hefja skal skömmun með 2,4 µg/dag *að hámarki* og títra á einstaklingsgrundvelli í samræmi við verkjastillandi svörun sjúklings og aukaverkanir.

##### *Skammtatírun*

Fyrir hverja skammtatírun skal meta skammtaþörfina og aðlaga innrennslisraða dællunnar eftir þörfum upp að nýrri skömmun.

Auka má skammta hjá sjúklingum í skrefum sem samsvara  $\leq 2,4$  µg/dag að hámarki. Lágmarksbil á milli skammtaaukninga er 24 klukkustundir. Ráðlagt bil, af öryggisástæðum er 48 klukkustundir eða meira. Hámarksdagsskammtur er 21,6 µg/dag (0,9 µg/klst.).

Miðgildi skammts við svörun er u.þ.b. 6,0 µg/dag og u.þ.b. 75% sjúklinga sem sýndu svörun þörfnuðust ≤ 9,6 µg/dag í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Hins vegar, til að takmarka tíðni alvarlegar aukaverkana benda skýrslur frá klínískum rannsóknum til þess að sjúklingar sem svöruðu meðferð gætu þurft minni dagsskammts sem væri u.þ.b. 3,0 – 4,5 µg/dag eða minna.

#### Aðlaga skal skammt ziconotíðs í mænu í samræmi við sársauka, svörun sjúklings við meðferð og tíðni aukaverkana.

##### *Almenn meðhöndlun aukaverkana*

Ef nauðsyn krefur má minnka skammtinn um hvaða magn sem er (þ.m.t. að hætta innrennsli) til þess að hafa hemil á aukaverkunum.

##### *Regla um stöðvunn meðferðar*

Hætta skal meðferð ef verkun skortir eða hún er ófullnægjandi, skilgreint sem minnkun verkja sem nema innan við 20% við hámarksskammt. Ávinningur og áhætta ætti ávalt að vera metin af lækni á einstaklingsgrundvelli.

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar þegar ziconotíð er gefið sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar á sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar þegar ziconotíð er gefið sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

##### *Eldri sjúklingar ≥ 65 ára*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá eldri fullorðnum. Hins vegar skal hafa í huga að skert nýrna- og lifrarstarfsemi er algengari hjá sjúklingum sem eru ≥ 65 ára.

##### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ziconotíðs hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára.

Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

Til notkunar í mænuvökva.

Gefa verður ziconotíð með samfelldu innrennsli um hollegg inn í mænugöng með því að nota vélræna innrennslisdælu sem er útvortis eða ígrædd og getur skilað nákvæmu innrennslismagni. Þar sem hætta á heilahimnubólgu sem fylgikvilla vegna holleggs sem er lengi í mænugöngum er meiri þegar útvortis holleggskerfi er notað er mælt með notkun innvortis kerfis þegar ziconotíð er gefið til lengri tíma (sjá kafla 4.4). Útvortis holleggskerfi skal einungis nota þegar ekki er unnt að koma fyrir innvortis kerfi.

Þegar gefa þarf litla skammta af ziconotíði, t.d. við upphaf skammtaaukningar verður að þynna ziconotíðið fyrir notkun með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn (án rotvarnarefna).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða gjöf krabbameinslyfja í mænuvökva (sjá kafla 4.5).

Fyrirliggjandi saga um geðrof með ziconotíði.

Saga um sjálfsvígstilraunir eða sjálfsvígshugsanir með ziconotíði (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

Sýking við inndælingarstað örinnrennslis, vanmeðhöndluð blæðingarhneigð og hindrun í hrygggöngum sem hindrar streymi miðkerfsvökva (cerebrospinal fluid, CSF).

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar ættu að gangast undir taugageðfræðilegt mat fyrir og eftir að meðferð með ziconotíði í mænu hefst og á meðan á meðferð stendur og um leið og vart verður við einhver merki eða einkenni þunglyndis (sjá kafla 4.3, 4.4, og 4.8).

Ummönnunaraðilar ættu tafarlaust að hafa samband við lækni ef sjúklingur finnur fyrir einkennum aukaverkana sem hugsanlega eru lífshættulegar.

#### Langtímanotkun

Þó að verkun og öryggi ziconotíðs hafi verið rannsakað í langtíma, opnum, klínískum rannsóknum hafa ekki verið gerðar samanburðarrannsóknir sem varað hafa lengur en þrjár vikur (sjá kafla 5.1). Hugsanlegar langtíma, staðbundnar eiturverkanir á mænu hafa ekki verið útilokaðar og forklínískar upplýsingar hvað það varðar eru takmarkaðar (sjá kafla 5.3). Þess vegna þarf að gæta varúðar við langtíma meðferð.

#### Sýkingarhætta

Lyfjagjöf í mænuvökva felur í sér hættu á hugsanlega alvarlegum sýkingum á borð við heilahimnubólgu, sem geta verið lífshættulegar. Heilahimnubólga af völdum lífvera, sem komast inn meðfram holleggnum eða vegna þess að innrennslisbúnaðurinn mengast fyrir slysi er þekktur fylgikvilli af lyfjagjöf í mænuvökva einkum þegar notuð eru útvortis kerfi.

Sjúklingar og lækningar verða að vera vakandi fyrir dæmigerðum einkennum heilahimnubólgu.

Ákjósanlegasta staðsetning holleggsendans í mænuvökva hefur ekki verið staðfest. Með því að koma holleggsendanum fyrir neðar t.d. á lendasvæði má hugsanlega minnka tíðni ziconotíð-tengdra aukaverkana á taugakerfið. Því skal íhuga vandlega staðsetningu holleggsendans til að gefa nægilegt aðgengi að svæðum sársaukanema í mænu um leið og þéttni lyfsins við heila er haldið í lágmarki.

Einungis líttill fjöldi sjúklinga hefur fengið altæka krabbameinslyfjameðferð ásamt ziconotíði í mænuvökva. Gæta skal varúðar þegar ziconotíð er gefið sjúklingum sem fá altæka krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 4.5).

#### Hækkun kreatínínasa

Hækkun kreatínínasa, sem veldur venjulega ekki einkennum, eru algengar meðal sjúklinga sem fá ziconotíð í mænuvökva. Viðvarandi hækkun á kreatínínasa er sjaldgæf. Hins vegar er mælt með því að fylgjast með kreatínínasa. Ef hækkun verður viðvarandi eða ef fram kemur klínískt marktæk hækkun í tengslum við klínísk einkenni um vöðvakvilla eða rákvöðvalýsu þarf hugsanlega að hætta notkun ziconotíðs.

#### Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi, hafa ekki sést í klínískum rannsóknum og ónæmingargeta ziconotíðs sem gefið er í mænuvökva virðist vera lítil. Hins vegar er ekki unnt að útiloka möguleika á alvarlegum ofnæmisviðbrögðum og eftir markaðssetningu hafa borist tilkynningar um bráðaofnæmisviðbrögð.

### Vitsmunalegar og taugageðlæknisfræðilegar aukaverkanir

Vitsmunalegar og taugageðlæknisfræðilegar aukaverkanir einkum ringlun eru algengar hjá sjúklingum sem fá meðferð með ziconotíði. Vitsmunaskerðing kemur að jafnaði fram eftir nokkurra vikna meðferð. Greint hefur verið frá bráðum geðtruflunum á borð við ofskynjanir, vænisýki, andúð, árásargirni, óráð, geðrof og oflæti hjá sjúklingum sem fá meðferð með ziconotíði. Minnka skal skammtinn af ziconotíði eða hætta að gefa lyfið ef fram koma einkenni vitsmunaskerðingar eða taugageðlæknisfræðilegar aukaverkanir einnig ber að íhuga aðrar orsakir sem gætu átt þátt í því. Áhrif ziconotíðs á vitsmuni ganga venjulega tilbaka á 1 – 4 vikum eftir að notkun lyfsins er hætt en þau geta í sumum tilvikum orðið viðvarandi. Mælt er með taugageðlæknisfræðilegu mati áður en og eftir að meðferð með ziconotíði í mænuvökva er hafin.

Hjá sjúklingum með alvarlega langvinna verki er meiri tíðni sjálfsvíga og sjálfsvígstilrauna en hjá fólki almennt. Ziconotíð getur valdið eða aukið geðdeyfð og því fylgir hætta á sjálfsvígum hjá sjúklingum sem eiga þau á hættu. Vitað er að sjúklingar með sögu um sjálfsvígstengda atburði áður en meðferð hefst, eru í meiri hættu á að fá sjálfsvígshugsanir eða þróa sjálfsvígshegðun og ætti að fylgjast vel með þeim meðan á meðferð stendur. Ráðleggja skal sjúklingum (og ummönnumaraðilum sjúklinga) að leita læknis ef vart verður við sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshegðun. Sjúklingar með sögu um sjálfsvígstilraunir með ziconotíði ættu ekki að fá ziconotíð aftur. Ekki skal nota ziconotíð hjá sjúklingum með sögu um sjálfsvígstilraunir eða sjálfsvígshugsanir með ziconotíði (kafla 4.3).

### Bæling miðtaugakerfis

Sjúklingar hafa orðið varir við minnkaða meðvitund meðan þeir fá ziconotíð. Sjúklingurinn heldur venjulega meðvitund og öndun er ekki bæld. Aukaverkunin kann að ganga til baka sjálfkrafa en hætta skal gjöf ziconotíðs þar til hún hjaðnar. Ekki er ráðlagt að byrja aftur að nota ziconotíð hjá þessum sjúklingum. Einnig ber að íhuga að hverfa frá samhliða notkun lyfja sem slæva miðtaugakerfið þar sem þau geta átt þátt í minnkaðri árvekni.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar sérstaklega til að kanna milliverkanir lyfja við ziconotíð. Þó valda lág þéttni ziconotíðs í plasma, umbrot fyrir tilstilli útbreiddra peptíðasa og tiltölulega lítil binding við plasmaprótein (sjá kafla 5.2) því að litlar líkur eru á milliverkunum sem byggjast á umbrotum eða sem rekja má til tilfærslu plasmapróteina milli ziconotíðs og annarra lyfja.

Engin klínísk gögn liggja fyrir um milliverkun milli krabbameinslyfja sem gefin eru í mænuvökva og ziconotíðs í mænuvökva. Ziconotíð má ekki gefa samhliða krabbameinslyfjum í mænuvökva (sjá kafla 4.3).

Einungis líttill fjöldi sjúklinga hefur fengið altæka krabbameinslyfjameðferð ásamt ziconotíði í mænuvökva. Gæta skal varúðar þegar ziconotíð er gefið sjúklingum sem eru í altækri krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 4.4).

Ekki er talið líklegt að lyf með verkun á tiltekna peptíðasa/próteasa hafi áhrif á útsetningu fyrir ziconotíði í plasma. Samkvæmt mjög takmörkuðum klínískum rannsóknum hafa bæði ACE hemlar (t.d. benazepríl, lísínópríl og móexipríl) og HIV próteasa hemlar (t.d. rítónavír, saquínavír og indínavír) engin augljós áhrif á útsetningu fyrir ziconotíði í plasma.

Ziconotíð milliverkar ekki við ópíumviðtaka. Ef hætta á notkun ópíumlyfja þegar meðferð með ziconotíði hefst skal draga úr notkun ópíata smám saman. Hjá sjúklingum sem verið er að venja af notkun ópíata í mænuvökva skal minnka innrennslisskammt í mænuvökva smátt og smátt í nokkrar vikur og gefa þess í stað lyfjafræðilega jafngildan skammt af ópíumlyfi til inntöku. Mögulegt er að bæta ziconotíði í mænuvökva við stöðuga skammta af morfíni í mænuvökva (sjá kafla 5.1) en með sérstakri aðgát vegna hárrar tíðni tauga- og geðlæknisfræðilegra aukaverkana (ringlun/óeðlilegur hugsanir, vænisýki og ofskynjanir einnig óeðlilegt göngulag) sem sumar hverjar eru alvarlegar og komu fram í rannsókn 202 þrátt fyrir lítinn skammt af ziconotíði. Uppköst, lysterleysi og útlægur bjúgur kom einnig fram þegar ziconotíði í mænuvökva var bætt við morfín í mænuvökva. Betur þolist

að bæta morfíni í mænuvökva við stöðugan skammt af ziconotíði í mænuvökva (tilkynnt hefur verið um kláða) (sjá kafla 5.1).

Aukin tíðni svefnhöfga hefur sést þegar ziconotíð er gefið samhliða baklófeni, klónidíni, búpívakaíni eða própófóli til altækrar notkunar og er því ekki mælt með samhliða notkun þeirra að svo stöddu.

Engin gögn liggja fyrir varðandi samhliða notkun hálfópíataörva (t.d. brúprenorfín) með ziconotíði.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

##### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun ziconotíðs á meðgöngu.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki er mælt með notkun ziconotíðs á meðgöngu eða hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

##### Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort ziconotíð/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hefja ekki/hætta meðferð með Prialt.

##### Frjósemi

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta áhrif ziconotíðs á frjósemi hjá mönnum. Í rannsóknum á rottum á frjósemi karl- og kvendýra komu engin áhrif fram hjá karldýrum en hjá kvendýrum fækkaði gulbúum, hreiðrun fósturvísa og lifandi fósturum (sjá kafla 5.3).

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Prialt hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Ziconotíð getur valdið ringlun, svefnhöfga og öðrum aukaverkunum á taugakerfið því verður að ráðleggja sjúklingum að aka hvorki né stjórna vélum ef þeir finna fyrir slíkum áhrifum.

#### **4.8 Aukaverkanir**

##### Samantekt á upplýsingum um öryggi

Öryggi ziconotíðs sem gefið er sem samfelld innrennsli í mænuvökva hefur verið metið hjá yfir 1.400 sjúklingum sem tekið hafa þátt í klínískum rannsóknum á bráðum og langvinnum verkjum. Tímalengd meðferðar hefur verið allt frá stökum innrennisskammti í eina klst. og upp í samfellda notkun í yfir 6 ár. Miðgildi útsetningartíma var 43 dagar. Innrennisskammturinn var á bilinu 0,03 - 912 µg/sólarhring og miðgildi lokaskammts var 7,2 µg/sólarhring.

Í klínískum rannsóknum urðu 88% sjúklinga varir við aukaverkanir. Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um í langtíma klínískum rannsóknum voru sundl (42%), velgja (30%), augntín (23%), ringlunarástand (25%), óeðlilegt göngulag (16%), skert minni (13%), þokusýn (14%), höfuðverkur (12%), þróttleysi (13%), uppköst (11%), og svefnhöfgi (10%). Flestar aukaverkanir voru vægar til miðlungi alvarlegar og hjöðnuðu með tímanum.

### Tafla yfir aukaverkanir

Nema annað sé tekið fram sýnir taflan tíðni aukaverkana sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum með ziconotíði í mænuvökva (stutt og langvarandi útsetning). Innan tíðniflokka eru aukaverkanir taldar upp í röð eftir lækkandi tíðni.

Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )

Algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )

Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ )

Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ )

Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ )

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Sýklasótt, heilahimnubólga	
Ónæmiskerfi				Bráðaofnæmisviðbrögð <sup>a</sup>
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst, lystarleysi		
Geðræn vandamál	Ringlunarástand	Kvíði, ofheyrnir, svefnleysi, uppnám, vistarfíring, ofskynjanir, ofsjónir, geðdeyfð, vænisýki, bráðlyndi, versnuð geðdeyfð, taugaveiklun, geðsveiflur, breytingar á andlegu ástandi, versnandi kvíði, versnandi ringlun	Óráð, geðrof, sjálfsvígs-hugleiðingar, sjálfsvígstilraun, hugsanatálmi, óeðlilegir draumar, árásargirni	



Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	Sundl, augntin, skert minni, höfuðverkur, svefnhöfgi	Tormæli, minnisleysi, bragðskynstruflun, skjálfti, skert jafnvægi, hreyfiglöp, málstol, brunatilfinning, slæving, óeðlilegt húðskyn, minnkað snertiskyn, athyglisbrestur, taltruflun, viðbragðaleysi, óeðlileg samhæfing, stöðutengt sundl, vitsmunatruflun, aukið snertiskyn, minnkuð viðbrögð, bragðleysi, minnkuð meðvitund, brengluð skynjun, lyktarglöp, andleg skerðing	Samhengisleysi, meðvitundarleysi, dá, hugstol, krampar, heilablóðfall, heilakvilli	
Augu	Þokusýn	Tvísýni, sjóntruflun, ljósfælni		
Eyru og vöndarhús		Svimi, eyrnasuð		
Hjarta			Gáttatif	
Æðar		Réttstöðuprýstin gsfall, lágprýstingur		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði	Andnauð	
Meltingarfæri	Ógleði, uppköst	Niðurgangur, munnþurrkur, hægðatregða, versnandi ógleði, verkur í efri hluta kviðar	Meltingartruflanir	
Húð og undirhúð		Kláði, aukin svitamyndun	Útbrot	
Stoðkerfi og stoðvefur		Verkur í útlím, vöðvaprautir, vöðvakrampar,	Rákvöðvasundrun, vöðvabólga, bakverkur,	

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
		sinadráttur, vöðvaslappleiki, liðverkir, þroti í útlimum	vöðvakippir, hálsverkur	
Nýru og þvafgæri		Þvagteppa, þvaglátshik, þvaglátstregða, þvagleki	Bráð nýrnabilun	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Óeðlilegt göngulag, þróttleysi	Þreyta, sótthiti, svefndrungi, bjúgur í útlimum, kuldahrollur, dettni, brjóstverkur, kuldatilfinning, verkir, taugaspenna, versnandi verkir	Erfiðleikar við gang	
Rannsóknaniðurstöður		Aukinn kreatínfosfókínasi í blóði, þyngdartap	Óeðlilegt hjartalínurit, aukinn aspartatamínó-transferasi, aukinn kreatínfosfókínasi MM í blóði, aukinn líkamshiti	

<sup>a</sup> Frá aukaverkanatilkyningum eftir markaðssetningu

### Lýsing á völdum aukaverkunarum

#### *Heilahimnubólga*

Gjöf lyfja í mænuvökva hefur í för með sér hættu á mögulega alvarlegum sýkingum svo sem heilahimnubólgu sem getur verið lífshættuleg. Sjúklingar og lækningar þurfa að vera á verði gagnvart dæmigerðum einkennum heilahimnubólgu (sjá kafla 4.4).

#### *Hækkun kreatínkínasa*

Hækkun kreatínkínasa var yfirleitt án einkenna. Mælt er með eftirliti með kreatínkínasa. Íhuga skal að hætta meðferð með ziconotíði ef stigvaxandi eða veruleg hækkun verður á kreatínkínasa ásamt klínískum einkennum vöðvakvilla eða rákvöðvalýsu (sjá kafla 4.4).

#### *Aukaverkanir á miðtaugakerfi*

Vitsmunalegar og taugageðlæknisfræðilegar aukaverkanir eru algengar hjá sjúklingum sem fá meðferð með ziconotíði. Vitsmunaskerðing kemur að jafnaði fram eftir nokkurra vikna meðferð. Greint hefur verið frá bráðum geðtruflunum á borð við ofskynjanir, vænisyki, andúð, árásargirni, óráð, geðrof og oflæti hjá sjúklingum sem fá meðferð með ziconotíði. Minnka skal skammtinn af ziconotíði eða hætta að gefa lyfið ef fram koma einkenni vitsmunaskerðingar eða taugageðlæknisfræðilegar aukaverkanir, einnig ber að íhuga aðrar orsakir sem gætu átt þátt í því. Áhrif ziconotíðs á vitsmuni ganga venjulega tilbaka á 1 – 4 vikum eftir að notkun lyfsins er hætt en þau geta í sumum tilvikum orðið viðvarandi. Fyrirliggjandi gögn útiloka ekki möguleikann á aukinni hættu á sjálfsvígum þegar ziconotíð er notað. Ekki má nota Prialt hjá sjúklingum með sögu um sjálfsvígstílaunir eða sjálfsvígshugsanir með ziconotíði (kafla 4.3).

Mælt er með taugageðlæknisfræðilegu mati áður en og eftir að meðferð með ziconotíði í mænuvökva er hafin (sjá kafla 4.2 og 4.4).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

### 4.9 Ofskömmtnun

Í rannsóknum á innrennsli í bláæð fengu heilbrigðir karlkyns sjálfboðaliðar ziconotíð í skömmtnun sem námu allt að 70.000 µg/sólarhring eða 3.200 faldan þann hámarksskammt sem ráðlagður er til innrennslis í mænuvökva á dag. Stöðutengdur lágþrýstingur kom fram hjá nánast öllum sem fengu stóra skammta af ziconotíði í bláæð.

Hámarksskammtur sem ráðlagt er að gefa í mænuvökva er 21,6 µg/sólarhring. Hámarksskammtur sem ætlað var að nota af ziconotíði í mænuvökva í klínískum rannsóknum var 912 µg/sólarhring eftir skammtaukningu í 7 daga.

#### Einkenni

Í einni klínískri rannsókn fékk karlkyns krabbameinssjúklingur af vangá ofskammt ziconotíðs í mænuvökva sem nam 744 µg á 24 klst. (31 µg/klst.) og hóf meðferðina aftur með ætluðum skammti eftir að hafa fundið fyrir minnkun á verkjum samkvæmt VASPI verkjaskalanum (Visual Analog Scale of Pain Intensity) úr 82 í 2,5 mm. Hjá sumum sjúklingum sem fengu skammta í mænuvökva sem voru stærri en ráðlagður hámarksskammtur komu óhófleg lyfjafræðileg áhrif fram t.d. hreyfiglöp, augntin, sundl, hugstol, minnkuð meðvitund, vöðvakrampar, ringlunarástand, slæving, lágþrýstingur, málstol, taltruflun, velgja og uppköst. Ekkert benti til öndunarbælingar. Flestir þeir sjúklingar sem fylgst var með jöfnuðu sig innan 24 klst. frá því að hætt var að nota lyfið.

#### Meðferð

Grípa skal til almennrar stuðningsmeðferðar hjá sjúklingum sem fá of stóran skammt þar til óhófleg lyfjafræðileg áhrif lyfsins hafa hjaðnað.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Verkjalyf, önnur verkjalyf og hitalækkandi lyf, ATC flokkur: N02BG08

#### Verkunarháttur

Ziconotíð er samtengd hliðstæða ω-cónópeptíðs, MVIIA, sem er að finna í eitri *Conus magus* sjávarsnigils. Það er N-gerð af kalsíumgangaloka (NCCB). N-gerð kalsíumganga stillir losun taugaboðefna í sérstökum taugafrumum sem sjá um mænuvinnslu verkja. Með því að bindast við þessa N-gerð kalsíumganga í taugafrumum hamlar ziconotíð hinum rafspennunæma kalsíumstraumi inn í sársaukaskyntaugar sem enda næst yfirborðinu í afturhorni mæunnar. Þetta hamlar síðan losun þeirra á taugaboðefnum (þ.m.t. P-efninu) og þannig boð mæunnar um sársauka.

#### Lyfhrif

Þó að í ljós hafi komið tölfræðilega marktæk tengsl og sémileg fylgni milli útsetningar (AUC, C<sub>max</sub>) í heila- og mænuvökva (CSF) og klínískra svörunarmælinga eftir 1 klst. gjöf í mænuvökva hefur ekki enn tekist að finna skýr tengsl milli skammts, þéttni og svörunar. Margir næmir sjúklingar öðlast nánast hámarksverkjastillingu innan nokkurra klukkustunda eftir gjöf viðeigandi skammts. Hins vegar geta hámarksáhrif tafist í u.þ.b. 24 klst. hjá sumum sjúklingum. Miðað við að verkjastilling og aukaverkanir koma fram við svipaða skammta er ráðlagður lágmarkstími á milli skammtaaukninga 24 klst. Ráðlagður tími á milli skammtaaukninga, af öryggisástæðum er 48 klst. eða meira. Ef nauðsyn

krefur má minnka skammtinn um hvaða magn sem er (þ.m.t. að hætta innrennsli) til þess að hafa hemil á aukaverkunum af lyfinu.

Aukaverkanir á taugakerfið, einkum sundl, velgja og óeðlilegt göngulag virðast hafa fylgni við útsetningu í heila- og mænuvökva þó að skýr tengsl hafi ekki verið staðfest.

Við innrennsli í mænuvökva verður lítil útsetning í plasma vegna ráðlags hægs innrennslis í mænuvökva og vegna tiltölulega hraðrar plasmaúthreinsunar (sjá kafla 5.2). Því ættu lyfjafræðileg áhrif sem tengjast altækri útsetningu að vera í lágmarki.

Miðgildi þess skammts sem gefur svörun er u.þ.b. 6,0 µg/sólarhring og u.þ.b. 75% af sjúklingum sem svara meðferðinni þurfa ≤ 9,6 µg/sólarhring í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Hins vegar, til að takmarka tíðni alvarlegar aukaverkana benda skýrslur frá klínískum rannsóknum til þess að sjúklingar sem svöruðu meðferð gætu þurft minni dagsskammts sem væri u.þ.b. 3,0 - 4,5 µg/dag eða minna.

Til þess að takmarka alvarlegar aukaverkanir er mælt með litlum upphafsskammti og hægri títrun, ávalt með hliðsjón af þröngum meðferðarglugga. Ráðlagður hámarksskammtur er 21,6 µg/sólarhring. Hins vegar hefur komið í ljós í klínískum rannsóknum að sjúklingar sem þola skammta sem nema 21,6 µg/sólarhring eftir hæga skammtaaukningu á 3 - 4 vikum þola venjulega stærri skammta, allt upp í 48,0 µg/sólarhring.

Engar vísbendingar eru um að lyfjapól myndist fyrir ziconotíði hjá sjúklingum. Þegar tekið er mið af takmörkuðum upplýsingum er hins vegar ekki unnt að útiloka að þol myndist. Hugsanlega þarf að athuga hversu opinn holleggurinn inn í mænuvökva er ef skammturinn sem þarf af ziconotíði eykst stöðugt án þess að ávinningur hljóttist, eða aukning verður á aukaverkunum.

Aðrar skammtaáætlanir, m.a. að byrja með minni skömmtum af ziconotíði og að gefa lyfið með inndælingu í einum skammti, hafa verið skoðaðar í takmörkuðum fjölda rannsókna sem greint er frá í birtum greinum.

Rannsóknir á gjöf lyfsins með inndælingu í einum skammti benda til þess að inndæling í einum skammti geti komið að gagni við að greina þá sjúklinga sem hefðu ávinning af langtímanotkun ziconotíðs, en hins vegar getur inndæling í einum skammti valdið meiri aukaverkunum en samfelld innrennslisgjöf. Þessar rannsóknir benda til þess að aðrar aðferðir við gjöf ziconotíðs geti verið mögulegar, en vegna þess hve sjúklingarnir eru fáir eru þessar rannsóknir ekki afgerandi og sem stendur liggja ekki fyrir fullnægjandi niðurstöður til þess að hægt sé að ráðleggja slíkar aðrar skammtaáætlanir á grundvelli þeirra.

#### Verkun og öryggi

Gerðar voru þrjár klínískar rannsóknir með samanburði við lyfleysu á ziconotíði í mænuvökva.

Tvær skammtíma rannsóknir 95-001 (illkynja verkir) og 96-002 (ekki illkynja verkir) sem 366 sjúklingar tóku þátt í sýndu fram á virkni ziconotíðs í mænuvökva við alvarlegum langvinnnum verkjum og var prósentubreyting á VASPI verkjaskalanum (Visual Analog Scale of Pain Intensity) notuð sem helsti mælikvarði á virkni. Þessar rannsóknir stóðu stutt yfir, sú fyrri í 5 daga og sú seinni í 6, og skammtar voru auknir hraðar og stærri skammtar notaðir en ráðlagt er í kafla 4.2.

Breyta	Meðferð ákvörðuð í upphafi		p-gildi
	Ziconotíð (n = 71)	Lyfleysa (n = 40)	
Meðal VASPI einkunn í upphafi í mm (SD)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	–
Meðal VASPI einkunn við lok upphaflegrar skammtaaukningar í mm (SD)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	–
Bati í % á VASPI einkunn við lok upphaflegrar skammtaaukningar (SD)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Fjöldi sem svaraði meðferð <sup>a</sup> n (%)	34 (47,9%)	7 (17,5%)	0,001
Upphafsskammtur af ziconotíði	9,6 µg/d (0,4 µg/klst.)		
Títrunartíðni	Á 12 klst. fresti		
Breyttur <sup>b</sup> upphafsskammtur	2,4 µg/d (0,1 µg/klst.) eða minna		
Breytt <sup>b</sup> títrunartíðni	Á 24 klst. fresti að hámarksskammti eða verkjastillingu		
Skammtur við lok skammtaaukningar (µg/klst.)			
Meðaltal	0,91		
Miðgildi	0,60		
Spönnun	0,074 - 9,36		

<sup>a</sup>Fjöldi sem svaraði meðferð var skilgreindur sem þeir sjúklingar sem 1) fundu fyrir ≥ 30% lækkun á VASPI einkunn miðað við upphafsgildi; 2) héldu áfram að fá óbreytt eða minnkað magn af samhliða ópíatverkjalyfjum; og 3) héldu áfram að nota sömu tegund af ópíötum og áður en innrennsli var hafið, ef þeir fengu ópíöt.

<sup>b</sup>Breytingar á rannsóknaráætlun fyrir betra þol reyndust nauðsynlegar eftir að mikill fjöldi aukaverkana í taugakerfi átti sér stað í kjölfar þess að meðferð var hætt. Aukaverkanirnar gengu til baka og tíðni þeirra minnkaði með minnkuðum upphafsskammti og lægri tíðni títrunar.

Tímalengd rannsóknar: fimm dagar

SD – staðalfrávik.

Niðurstöður um verkun úr rannsókn 96-002 (ekki illkynja verkir; Wallace og fl. 2006)

Breyta	Meðferð ákvörðuð í upphafi		p-gildi
	Ziconotíð (n = 169) <sup>b</sup>	Lyfleysa (n = 86)	
Meðal VASPI einkunn í upphafi í mm (SD)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	–
Meðal VASPI einkunn við lok upphaflegrar skammtaaukningar í mm (SD)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	–
Bati í % á VASPI einkunn við lok upphaflegrar skammtaaukningar (SD)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Fjöldi sem svaraði meðferð <sup>a</sup> n (%)	57 (33,7%)	11 (12,8%)	< 0,001
Upphafsskammtur af ziconotíði	9,6 µg/d (0,4 µg/klst.)		
Títrunartíðni	Á 24 klst. fresti að sársaukaleysi, hámarksskammti eða merkja um aukaverkanir		
Títrunartími (klst.) og skammtur (µg/klst.)	0-24 0,4 24-48 0,9 48-72 1,8 72-96 3,4 96-120 5,3 120-144 7,0		
Endurskoðaður <sup>c</sup> upphafsskammtur	2,4 µg/d (0,1 µg/klst.)		
Endurskoðuð <sup>c</sup> títrunartíðni	Á 24 klst. fresti að hámarksskammti eða verkjastillingu		
Endurskoðaður <sup>c</sup> títrunartími (klst.) og skammtur (µg/klst.)	0-24 0,1 24-48 0,2 48-72 0,3 72-96 0,6 96-120 1,2 120-144 2,4		
Skammtur við lok skammtaaukningar (µg/klst.)			
Meðaltal	1,02		
Miðgildi	0,50		
Spönnun	0,019 - 9,60		

<sup>a</sup>Fjöldi sem svaraði meðferð var skilgreindur sem þeir sjúklingar sem 1) fundu fyrir ≥ 30% lækun á VASPI einkunn miðað við upphafsgildi; 2) héldu áfram að fá óbreytt eða minnkað magn af samhliða ópíumverkjalyfjum; og 3) héldu áfram að nota sömu tegund af ópíötum og áður en innrennsli var hafið, ef þeir fengu ópíöt.

<sup>b</sup>VASPI einkunnir varðandi ziconotíð fengust frá 164 sjúklingum við lok skammtaaukningar.

<sup>c</sup>Breytingar á rannsóknaráætlun fyrir betra þol reyndust nauðsynlegar vegna mikils fjölda aukaverkana við háa skammta.

Tímalengd rannsóknar: Sex dagar með viðbótar fimm dögum á göngudeild hjá þeim sem sýndu svörun við ziconotíði.

SD – staðalfrávik.

Orsakir verkja í rannsóknum 95-001 (illkynja verkir) og 96-002 (ekki illkynja verkir) voru margvíslegar og meðal þeirra voru verkir í beinum (n = 38) einkum vegna beinmeinvarpa (n = 34), mænujúkdómar (n = 38) í helmingi þeirra tilvika var um að ræða áverka á mænu með lömum (n = 19),

taugakvilli (n = 79), taugarótarkvilli (n = 24), verkur í hrygg (n = 91) einkum vegna misheppnaðrar skurðaðgerðar á baki (n = 82) og aðrar orsakir (n = 82). Hjá nokkrum sjúklingum var fleiri en ein orsök verkja. Áhrif ziconotíðs í mænuvökva voru augljós hjá öllum hópum.

Rannsókn 301 (n = 220) varði lengur (21 dag), farið var varlegar í skammtaaukningu og minni skammtar notaðir af ziconotíði í mænuvökva og þátttakendur voru sjúklingar sem höfðu svarað meðferð verst í rannsóknunum þremur. Hjá öllum sjúklingunum í 301 rannsókninni hafði meðferð með blöndu verkjalyfja í mænuvökva brugðist og læknað töldu að 97% sjúklinganna myndu ekki svara tiltækum meðferðum. Meirihlutinn hafði verki í hrygg (n = 134), einkum eftir misheppnaða skurðaðgerð á baki (n = 110), færri voru með taugakvilla (n = 36). Einungis fimm voru með illkynja verki. Aðalendapunktur var prósentubreyting á VASPI einkunn. Áhrif ziconotíðs í mænuvökva í rannsókn 301 voru minni en í skammtíma rannsóknunum tveimur sem fyrr voru nefndar. Tíðni og alvarleiki aukaverkana var einnig minni aðallega vegna minni upphafsskammts við 2,4 µg/d og 0,1 µg/klst. og skammtaaukning var takmörkuð við 1,2-2,4 µg/d.

#### Niðurstöður um virkni úr rannsókn 301 (þrálátir verkir; Rauck og fl. 2006)

Breyta	Meðferð ákvörðuð í upphafi		p-gildi
	Ziconotíð (n = 112)	Lyfleysa (n = 108)	
Meðal VASPI einkunn í upphafi í mm (SD)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Meðal VASPI einkunn við lok upphaflegrar skammtaaukningar í mm (SD)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	-
Bati í % á VASPI einkunn við lok upphaflegrar skammtaaukningar (SD)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Fjöldi sem svaraði meðferð <sup>a</sup> n (%)	18 (16,1%)	13 (12,0%)	0,390
Upphafsskammtur af ziconotíði	2,4 µg/d (0,1 µg/klst.)		
Títrunartíðni	Að lágmarki á sólarhringsfresti		
Títrunarskammtur	Takmarkaður við 1,2-2,4 µg/d (0,05-0,10 µg/klst.)		
Skammtur við lok skammtaaukningar (µg/klst.)			
Meðaltal	0,29		
Miðgildi	0,25		
Spönnun	0,0 - 0,80		

<sup>a</sup>Fjöldi sem svaraði meðferð var skilgreindur sem þeir sjúklingar sem fundu fyrir ≥ 30% lækun á VASPI einkunn miðað við í upphafsgildi.

Tímalengd rannsóknar: 21 dagar

SD: Staðalfrávik.

#### Reynsla eftir markaðssetningu

Frá samþykkt markaðsleyfis hafa raunverulegar upplýsingar verið birtar um langvarandi verkjameðferð með ziconotíði sem einlyfjameðferð hjá <100 sjúklingum. Hjá sjúklingum sem sýndu svörum við fyrstu meðferð (um 50% sjúklinga) leiddi örugg og árangursrík notkun ziconotíðs með litlum upphafsskammti, lágum títrunarskömmtum og færri skammtaaukningum til verkjastillingar með bættu öryggi samanborið við hærri upphafsskammt og hraðari títrun.

#### Rannsóknir á samsettri meðferð með morfíni í mænuvökva

Klínískar rannsóknir 201 og 202 benda til þess að samsett meðferð með ziconotíði í mænuvökva og morfíni í mænuvökva geti gefist vel til að minnka sársauka og draga úr altækri notkun ópíumlyfja til lengri tíma hjá sjúklingum þar sem ekki náðist að halda sársaukanum nægilega vel í skefjum með þeim hámarksskammti sem þeir þöldu af ziconotíði einu sér í mænuvökva (miðgildi 8,7 µg/sólarhring,

meðaltal 25,7 µg/sólarhring – rannsókn 201) eða með morfíni í mænuvökva einu sér (rannsókn 202). Þegar ziconotíði í mænuvökva er bætt við stöðuga skammta af morfíni í mænuvökva geta geðrænar aukaverkanir komið fram (t.d. ofskynjanir, vænisýki) eða nauðsynlegt getur verið að hætta lyfjagjöf vegna aukinna aukaverkana eins og í upphafi einlyfjameðferðar með ziconotíði í mænuvökva (sjá kafla 4.5).

## 5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf ziconotíðs í heila- og mænuvökva hafa verið rannsökuð eftir einnar klst. innrennsli 1 - 10 µg af ziconotíði í mænuvökva hjá sjúklingum með langvinna verki. Einnig voru lyfjahvörf í plasma rannsökuð eftir að gefnir voru skammtar (0,3 – 10 µg/kg/24 klst.) í bláæð. Hér á eftir fer samantekt á lyfjahvarfaupplýsingum eftir gjöf í mænuvökva og bláæð.

Lyfjahvörf ziconotíðs í heila- og mænuvökva (CSF) og plasma [meðaltal ± SD (miðgildi)]

Íkomuleið	Viðtöku- vökvi	Fjöldi sjúklinga	CL (ml/mín)	Vd (ml)	t <sub>1/2</sub> (klst.)
Í mænuvökva	CSF	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
Í bláæð	Plasma	21	270 ± 44 (260)	30.460 ± 6.366 (29.320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

CL = úthreinsun; Vd = dreifingarrúmmál; t<sub>1/2</sub> = helmingunartími

### Frásög

Eftir einnar klst. gjöf í mænuvökva (1 – 10 µg) voru gildi heildarútsætningar (AUC; á bilinu: 83,6 – 608 ng/klst./ml) og hámarksþéttni (C<sub>max</sub>; á bilinu: 16,4 – 132 ng/ml) mismunandi og skammtaháð en virtust aðeins vera um það bil í réttu hlutfalli við skammt. Plasmapéttni eftir samfellit (≥ 48 klst.) innrennsli í mænuvökva (≤ 21,6 µg/sólarhring) virðist vera tiltölulega lítil og venjulega ógreinanleg (þ.e. um það bil 80% plasmasýna sem safnað er frá verkjasjúklingum innihalda ekkert mælanlegt lyf; < 0,04 ng/ml). Ekki hefur orðið vart við uppsöfnun ziconotíðs í plasma eftir langvarandi gjöf í mænuvökva (í allt að 9 mánuði).

### Dreifing

Miðgildi dreifingarrúmmáls (Vd: 99 ml) ziconotíðs í heila- og mænuvökva (CSF) er milli mænuvökvarúmmálsins (u.þ.b. 75 ml) og heildar CSF-rúmmáls (u.þ.b. 130 ml). Ziconotíð virðist dreifast aðallega innan heila- og mænuvökva þar til það flyst yfir í blóðrásina. Þegar ziconotíð kemst yfir í blóðrásina virðist það dreifast í mun meiri mæli miðað við dreifingarrúmmál í plasma sem nemur u.þ.b. 30 l og einungis u.þ.b. 53% þess binst (ósértækt) við prótein í plasma hjá mönnum.

### Umbrot

Ziconotíð er peptíð sem byggt er úr 25 amínósýrum með L-lögun sem finnast í náttúrunni. Lyfið virðist ekki svo neinu nemi umbrotna í heila- og mænuvökva. Eftir að það flyst yfir í blóðrásina er búist við því að ziconotíð hafi einkum tilhneigingu til að verða fyrir próteinsundrun fyrir tilstilli ýmissa útbreiddra peptíðasa/próteasa sem eru í flestum líffærum (t.d. nýrum, lifur, lungum, vöðvum, o.s.frv.), og klofna þannig niður í peptíðbrot og einstakar óbundnar amínósýrur. Gert er ráð fyrir að burðarkerfi í frumum taki upp þær óbundnu amínósýrur sem þannig losna og þær gangist annaðhvort undir eðlilegt millumbrot eða séu notaðar sem hvarfefni fyrir nauðsynlega lífefnasmíði. Vegna viðtækrar dreifingar þessara peptíðasa er þess ekki vænst að skert lifrar- eða nýrnastarfsemi hefði áhrif á altæka úthreinsun ziconotíðs. Líffræðileg virkni hinna ýmsu umbrotsefna sem gert er ráð fyrir að verði til við próteinsundrunina hefur ekki verið metin. Ólíklegt er að umbrotsefni ziconotíðs hafi marktæka líffræðilega virkni þar sem komið hefur í ljós að peptíð sem eru með lykkju hafa bindisækni við rafspennunæm kalsíumgöng af N-gerð sem næm eru fyrir spennu sem er nokkrum stærðargráðum lægri en hjá móðurefninu (ziconotíði).

### Brotthvarf

Meðalúthreinsun ziconotíðs (0,38 ml/mín) er nálægt umsetningarhraða heila- og mænuvökva hjá fullorðnu fólki (0,3 – 0,4 ml/mín). Þar af leiðir að brotthvarf ziconotíðs úr heila- og mænuvökva



(meðaltal  $t_{1/2} = 4,6$  klst) virðist vera með meginstraumi heila-og mænuvökva út úr miðtaugakerfinu gegnum skúmtoturnar og flyst þannig inn í blóðrásina. Afar lítillar plasmabéttni zíxonótíðs verður vart í blóðrásinni eftir gjöf í mænuvökva bæði vegna hægs innrennslis í mænuvökva og tiltölulega hraðrar úthreinsunar úr plasma. Meðalhelmingunartími brotthvarfs í plasma ( $t_{1/2}$ ) er 1,3 klst. Ziconotíð er peptíð með tiltölulega lítinn sameindamassa (MW = 2.639) og síast gegnum nýrnagaukla en einungis smávægilegt magn af ziconotíði (< 1%) kemur fram í þvagi hjá mönnum eftir innrennslis í bláæð. Það er vegna þess að nánast allt virka efnið sem síast er fljótt innfrumað og að lokum flutt aftur inn í blóðrásina.

#### Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar sérstaklega til að meta áhrif skertrar nýrna- eða lifrarstarfsemi. Þar sem peptíðasar eru fyrir hendi í ýmsum líffærum líkamans er hins vegar ekki búist við því að skerðing á nýrna- eða lifrarstarfsemi hafi marktæk áhrif á altæka útsetningu fyrir ziconotíði.

#### Aðrir sérstakir sjúklingshópar

Þó einungis takmörkuð gögn liggja fyrir hefur kynstofn, hæð, þyngd, kyn eða aldur engin augljós áhrif á útsetningu fyrir ziconotíði í heila- og mænuvökva eftir gjöf í mænuvökva.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Í forklínískum rannsóknum komu eiturvekanir einungis fram við skömmtun sem talin er vera það langt yfir hámarksskömmtun fyrir menn að litlu skipti fyrir klíníska notkun.

Í rannsóknum á fremur langvarandi innrennslis í mænuvökva hjá rottum og hundum komu fram áhrif á atferli við skammta sem námu  $\geq 8$  földum ráðlögðum klínískum hámarksskammti til innrennslis í mænuvökva þ.e. 21,6  $\mu\text{g/sólarhring}$  (miðað við mg/kg). Þessi áhrif voru útskýrð á grundvelli óhóflegrar lyfjafræðilegrar verkunar ziconotíðs en ekki meinsemda af völdum eiturvekana á taugar eða eiturvekana á marklíffæri. Fram komu m.a. skammvinn áhrif á taugakerfið sem gengið gátu til baka og einkenndust af skjálfta, ósamhæfðum hreyfingum og of- og vanvirkni.

Ekki hefur verið sýnt fram á langtímaafleiðingar á starfsemi taugafruma við samfellda gjöf N-gerðar kalsíumgangaloka hjá tilraunadýrum. Breytingar á taugaboðum hafa ekki verið rannsakaðar hjá tilraunadýrum. Ziconotíð olli ekki stökkbreytingum í erfðaeftni baktería og hafði ekki eiturvekanir á erfðaeftni. Langvinnar dýrarrannsóknir hafa ekki verið gerðar til að meta krabbameinsvaldandi áhrif ziconotíðs. Hins vegar framkallaði ziconotíð ekki frumubreytingar í *in vitro* prófi á gullhamstrafóstrum og jók ekki frumufjölgun (forstig krabbameins) eða stýrðan frumudauða eftir hálflangvinna útsetningu í mænuvökva hjá hundum.

Í frjósemisrannsóknum á rottum voru engin áhrif á karldýr en fækkun gulbúa, hreiðrunar fósturvísa og lifandi fósturvísa kom fram hjá kvendýrum. Engar aukaverkanir á æxlun kvendýra og þroska eftir fæðingu hjá rottum kom fram þegar almenn útsetning var allt að 2.300-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt í mænuvökva.

Ziconotíð olli ekki vansköpun hjá rottum og kaninum þegar útsetning var < 100-föld útsetning hjá mönnum.

Þessar niðurstöður benda ekki til marktækrar hættu fyrir menn þar sem altæk útsetning sem framkallaði þessi áhrif hjá rottum og kaninum var hlutfallslega mikil.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Metíónín  
Natríumklóríð  
Vatn fyrir stungulyf  
Saltsýra (til pH stillingar)  
Natríumhýdroxíð (til pH stillingar)

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

### 6.3 Geymsluþol

4 ár.

#### Geymsluþol meðan á notkun stendur (þynnt lyf)

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir blöndun í 60 daga við 37°C.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að flytja lyfið samstundis í innrennislisdæluna eftir þynningu. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og aðstæður eftir blöndun áður en lyfið er gefið á ábyrgð notanda og geymslutími á venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C – 8°C, nema þynning hafi verið gerð með smitgát við fullgiltar aðstæður.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglös úr gleri af gerð I með bútýlgúmmítöppum sem húðaðir eru með flúorblandaðri fjölliðu.

Hvert hettuglas inniheldur 1, 2 eða 5 ml af innrennislislyfi, lausn.

Eitt hettuglas er í hverri öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ef þynningar er þörf á að þynna Prialt með smitgát með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn (án rotvarnarefna), fyrir notkun. Þéttni lausnarinnar sem notuð er í innrennislisdælunni má ekki vera minni en 5 µg/ml af ziconotíði í útvortis dælu og 25 µg/ml í innvortis dælu.

Öll meðferð innrennislislyfsins og áfylling dælu á að fara fram með smitgát. Sjúklingurinn og heilbrigðisstarfsmenn verða að kunna skil á hvernig meðhöndla skuli útvortis eða innvortis innrennisliskerfið og gera sér ljósa þörfina á að verjast sýkingum.

Sérstök fyrirmæli um notkun dælanna verður að fá frá framleiðanda.

Prialt hefur reynst vera efna- og eðlisfræðilega samrýmanlegt ígræðanlegri Synchroned dælu og útvortis CADD-Micro dælu þegar þéttin er sú sem tilgreind var hér áður. Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 14 daga við 37°C í Synchroned dælunni þegar

dælan hefur ekki áður verið útsett fyrir lyfinu. Því verður setja nýja áfyllingu í stað þeirrar upphaflegu eftir 14 daga.

Prialt reyndist stöðugt í 60 daga við 37°C í Synchroned dælu sem áður hafði verið útsett fyrir lyfinu. Sýnt hefur verið fram á stöðugleika í 21 dag við stofuhita í CADD-Micro dælunni.

Tæknilegu gögnin eru einungis til upplýsingar og eiga ekki að takmarka val þeirra sem veita heilbrigðisþjónustu. Nota skal CE merktar dælur sem jafngilda Synchroned og CADD-Micro dælunum til að gefa Prialt.

Dælur sem áður hafa verið notaðar til að gefa önnur lyf verður að skola þrisvar sinnum með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi (án rotvarnarefna) áður en þær eru fylltar með Prialt. Gæta skal þess að setja sem minnst loft inn í geymi eða rörlýkju dælnnar, því að súrefni getur skemmt ziconotíð.

Áður en meðferð er hafin verður að skola innvortis dæluna þrisvar sinnum með 2 ml af Prialt í styrknum 25 µg/ml. Þéttni Prialt í glænýrri dælu getur minnkað vegna viðloðunar við yfirborð búnaðarins og/eða þynningar vegna afgangsrýmis í búnaðinum. Af þessum sökum ber eftir fyrstu notkun Prialt að tæma geyminn og fylla á hann aftur eftir 14 daga. Upp frá því skal tæma dæluna og fylla á hana aftur á 60 daga fresti.

Skoða skal Prialt með tilliti til óuppleystra agna eða litabreytinga á lausninni áður en hún er gefin. Ekki má nota lausnina ef hún er skýjuð eða vart verður við litabreytingar eða óuppleystar agnir.

Eingöngu einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Þýskaland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/04/302/001 – 1 ml innrennslislyf, lausn.  
EU/1/04/302/002 – 2 ml innrennslislyf, lausn.  
EU/1/04/302/003 – 5 ml innrennslislyf, lausn.

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. febrúar 2005  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. september 2014

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

HWI development GmbH  
Straßburger Straße 77  
77767 Appenweier  
Þýskaland

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI UMBÚÐIR

#### 1. HEITI LYFS

Prialt 25 míkrogrömm/ml innrennslislyf, lausn  
ziconotíð

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur 25 míkrogrömm ziconotíð (sem asetat).  
Hvert hettuglas inniheldur 500 míkrogrömm ziconotíð (sem asetat).

#### 3. HJÁLPAFENI

Metíónín, natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra og natríumhýdroxíð.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, lausn.

1 hettuglas með 20 ml  
500 míkrogrömm/20 ml

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í mænuvökva

#### 6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.



**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Þýskaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/04/302/004

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS**

Prial 25 µg/ml innrennslislyf, lausn  
ziconotíð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver ml inniheldur 25 míkrogrömm ziconotíð (sem asetat).  
Hvert hettuglas inniheldur 500 míkrogrömm ziconotíð (sem asetat).

**3. HJÁLPAFENI**

Metiónín, natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra og natríumhýdroxíð.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innrennslislyf, lausn.

1 hettuglas með 20 ml  
500 míkrogrömm/20 ml

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í mænuvökva.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Þýskaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/04/302/004

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI UMBÚÐIR

#### 1. HEITI LYFS

Prialt 100 míkrogrömm/ml innrennsliislyf, lausn  
ziconotíð

#### 2. VIRK(T) EFNI

1 ml:

Hver ml inniheldur 100 míkrogrömm ziconotíð (sem asetat).

Hvert hettuglas inniheldur 100 míkrogrömm ziconotíð (sem asetat).

2 ml:

Hver ml inniheldur 100 míkrogrömm ziconotíð (sem asetat).

Hvert hettuglas inniheldur 200 míkrogrömm ziconotíð (sem asetat).

5 ml:

Hver ml inniheldur 100 míkrogrömm ziconotíð (sem asetat).

Hvert hettuglas inniheldur 500 míkrogrömm ziconotíð (sem asetat).

#### 3. HJÁLPAREFNI

Metiónín, natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra og natríumhýdroxíð.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennsliislyf, lausn.

1 ml:

1 hettuglas með 1 ml

1 ml

100 míkrogrömm/1 ml

2 ml:

1 hettuglas með 2 ml

2 ml

200 míkrogrömm/2 ml

5 ml:

1 hettuglas með 5 ml

5 ml

500 míkrogrömm/5 ml

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í mænuvökva

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Þýskaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

1 ml:

EU/1/04/302/001

2 ml:

EU/1/04/302/002

5 ml:

EU/1/04/302/003

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Prialt 100 µg/ml innrennslislyf  
Ziconotíð  
Til notkunar í mænuvökva

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

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. ANNAÐ**

## **B. FYLGISEÐILL**



## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Prialt 25 míkrogrömm/ml innrennslislyf lausn Ziconotíð

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Prialt og við hverju er það notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér Prialt
3. Hvernig nota á Prialt
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Prialt
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Prialt og við hverju það er notað

Prialt inniheldur virka efnið ziconotíð sem er í flokki verkjalyfja. Prialt er notað til meðferðar á miklum og langvarandi verkjum hjá fullorðnum sem þurfa verkjalyf með inndælingu í mænuvökva (inndælingu í holið sem umlykur mænu og heila).

#### 2. Áður en byrjað er að gefa þér Prialt

##### Ekki má gefa þér Prialt

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ziconotíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú færð krabbameinslyf í mænuvökva.
- ef þú hefur sögu um sjálfsvígstilraunir eða sjálfsvígshugsanir með ziconotíði.

##### Varnaðarorð og varúðarreglur

Sjúklingar ættu að gangast undir taugageðfræðilegt mat fyrir meðferð, eftir að meðferð með ziconotíði í mænu hefst og á meðan á meðferð stendur og um leið og vart verður við einhver merki eða einkenni þunglyndis.

Ummönnunaraðilar ættu tafarlaust að hafa samband við lækni ef sjúklingur finnur fyrir einkennum aukaverkana sem hugsanlega eru lífshættulegar.

Leitaðu ráða hjá læknum áður en þér er gefið Prialt.

- Áhrifin af langtímameðferð með Prialt eru ekki fullþekkt sem stendur og mögulegar eiturverkanir á mænu hafa ekki verið útilokaðar. Ef þörf er á langtímameðferð getur eftirlit verið nauðsynlegt (samkvæmt ákvörðun læknisins).
- Ef þú færð Prialt um dælu sem borin er utan líkamans er mikilvægt að þú athugir einu sinni á dag hvort einhver merki séu um sýkingu þar sem slangan gengur inn í líkamann.
- Ef vart verður einhverra merkja um sýkingu umhverfis slönguna, á borð við hörundsroða, þrota, verki eða útferð verður þú að greina læknum samstundis frá því og leita meðferðar við sýkingunni.
- Ef fram koma eymsli á svæðinu umhverfis slönguna, án þess að merki séu um sýkingu, skalt þú leita ráða hjá læknum eins fljótt og auðið er því eymsli geta verið eitt fyrstu merkja um sýkingu.
- Ef þú færð Prialt um dælu sem borin er utan líkamans, og einhver hluti innrennslisslöngunnar aftengist, verður þú samstundis að hafa samband við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn.

- Ef þú ert með eitthvert eftirtalinna einkenna: hita, höfuðverk, hnakkastífnir, þreytu, ringlun, velgju, uppköst eða tilfallandi flog, geta það verið merki um heilahimnubólgu. Þú verður að greina læknum samstundis frá því ef þú finnur fyrir einhverjum framantalinnu einkenna.
- Ef þú tekur eftir breytingu til hins verra á hugsanahætti, skapi eða minni skaltu greina læknum frá því.
- Ef þú ert í krabbameinslyfjameðferð skaltu greina læknum frá því.
- Gildi ensíms sem heitir kreatínkínasi í blóði gæti hækkað og þó að það valdi yfirleitt ekki einkennum eða vandamálum er líklegt að lækningunni muni fylgjast með þessu gildi. Auk þess finna sjúklingar stöku sinnum fyrir einkennum frá vöðvum. Ef það gerist átt þú að láta lækningunni samstundis vita þar sem hann gæti hugsanlega ákveðið að stöðva Prialt meðferðina.
- Láttu lækningunni samstundis vita ef þú færð einhver eftirtalinna einkenna eftir að þú færð lyfið: skyndilega mäsandi öndun, öndunarerfiðleika, verk fyrir brjósti, þrota í augnlokum, andliti eða vörum, útbrot eða kláða (sérstaklega ef það er um allan líkamann). Þetta geta verið einkenni um alvarleg ofnæmisviðbrögð.
- Hjá sjúklingum með alvarlega langvinna verki er tíðni sjálfsvíga og sjálfsvígstilrauna hærra en hjá fólki almennt. Prialt getur einnig valdið eða aukið þunglyndi hjá sjúklingum sem þegar eru næmir fyrir því. Ef þú finnur fyrir þunglyndi eða hefur sögu um þunglyndi gefðu þá heilbrigðisstarfsmanni upplýsingar um það áður en byrjað er að gefa þér Prialt. Ef þú finnur fyrir versnun þunglyndis eftir að þú byrjar á meðferð með Prialt eða færð önnur einkenni sem hafa áhrif á hugarástand þitt láttu þá heilbrigðisstarfsmann vita.
- Þú gætir fundið fyrir syfju eða því að þú sért ekki fyllilega meðvitaður/meðvitur um umhverfið meðan á meðferðinni stendur. Ef þetta gerist skaltu láta lækningunni samstundis vita þar sem hann gæti ákveðið að stöðva Prialt meðferðina.

### **Börn og unglingar**

Ekki er mælt með notkun Prialt fyrir börn og unglinga.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Prialt**

Látið lækningunni vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð (til dæmis baklófen sem er notað við vöðvakrömpum, klónidín sem er notað við háum blóðþrýstingi, búbívakaín sem er notað til staðbundinnar deyfingar, morfín sem er notað við verkjum, própófól sem er notað til svæfingar, eða hvert það lyf sem gefið er með inndælingu í mænuvökva (inndælingu í holið sem umlykur mænuna og heilann)). Þú gætir fundið fyrir syfju ef þú færð Prialt með tilteknum öðrum lyfjum sem notuð eru við verkjum.

### **Meðganga og brjóstagið**

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækningunni áður en lyfið er notað.

Ekki er mælt með notkun Prialt á meðgöngu eða hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

### **Akstur og notkun véla**

Greint hefur verið frá því að Prialt valdi ringlun og syfju. Leitaðu ráða hjá lækningunni áður en þú ekur eða stjórnar vélum.

### **Prialt inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ráðlögðum hámarksskammti til notkunar í mænuvökva (21,6 míkrógrömm/sólarhring), þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á Prialt**

Meðferð með Prialt verður í höndum lækningu sem hefur reynslu af því að gefa lyf í mænu göng og að nota innvortis og útvortis innrennslisdætur.

Ráðlagður upphafsskammtur *er innan við* 2,4 míkrógrömm á sólarhring. Læknirinn gæti aðlagð skammtinn af Prialt mjög hægt í samræmi við það hversu sárir verkirnir eru með því að auka skammtinn að mesta lagi um 2,4 míkrógrömm/sólarhring. Hámarksskammtur er 21,6 míkrógrömm/sólarhring. Við upphaf meðferðar gæti læknirinn aukið skammtinn á 1 eða 2 daga fresti eða oftar. Ef þörf krefur má minnka skammtinn eða hætta inndælingunni við miklar aukaverkanir.

Prialt er gefið með afar hægu samfelldu innrennsli inn í holið sem umlykur mænuna (í mænuvökva). Lyfið verður gefið samfellt úr dælu sem annaðhvort er ígrædd í kviðvegginn eða komið fyrir utan líkamans í beltispoka. Læknirinn ræðir við þig hvaða tegund af dælu hentar þér best og hvenær þú þarft að láta fylla á dæluna.

Hægt er að draga úr verkjum í skrefum með því að aðlaga skammtinn af Prialt mjög hægt. Ef þér finnst verkirnir enn of sárir eða aukaverkanirnar of miklar meðan á meðferð með Prialt stendur skaltu ræða við lækninn.

Áður er læknirinn gefur þér Prialt gæti hann ákveðið að hætta hægt og rólega að gefa þér ópíöt (önnur lyf sem notuð eru við verkjum) inn í mænuna og gefa þess í stað önnur verkjalyf.

#### **Ef notaður er stærri skammtur af Prialt en mælt er fyrir um**

Ef þú færð meira Prialt en læknirinn hafði ráðgert gæti þér liðið illa og þú gætir þá fengið einkenni á borð við ringlun, talörðugleika, erfiðleika við að finna réttu orðin, óhóflegan skjálfta, vönkun, óhóflega syfju, velgu eða uppköst. Ef þetta gerist skaltu samstundis leita hjálpar hjá lækninum eða á sjúkrahúsi.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

##### **Alvarlegar aukaverkanir**

Láttu lækninn samstundis vita ef þú færð þessar alvarlegu aukaverkanir þar sem þú gætir þurft á bráðri læknishjálp að halda.

- Heilahimnubólga (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) – bólga í himnunum sem liggja umhverfis heila og mænu og er yfirleitt af völdum sýkingar. Einkenni heilahimnubólgu eru höfuðverkur, hnakkastífni, óþol fyrir sterku ljósi, hiti, uppköst, ringlun og syfja.
- Krampar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) – krampar (krampakast) eru það þegar líkaminn hristist hratt og stjórnlaust. Meðan á krömpum stendur eru vöðvarnir endurtekið að dragast saman og slakna og viðkomandi getur misst meðvitund.
- Sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígstilraunir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).
- Rákvöðvalýsa (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) – niðurbrot vöðvaþráða sem getur leitt til nýrnaskemmda. Einkenni rákvöðvalýsu eru óeðlilegur litur á þvagi (brúnt að lit), minnkuð þvagmyndun, vöðvamátteleysi, vöðvaverkir og eymsli í vöðvum.
- Dá (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) – meðvitundarleysi þar sem einstaklingurinn á erfitt með að bregðast við áreiti eða vakna.

- Bráðaofnæmisviðbrögð (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum) – eru alvarleg ofnæmisviðbrögð, einkennin eru skyndileg mäsandi öndun, öndunarerfiðleikar, verkur fyrir brjósti, þroti í augnlokum, andliti eða vörum, útbrot eða kláði (sérstaklega ef það er um allan líkamann).

### **Aðrar aukaverkanir**

#### **Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):**

Ringlun, sundl, óskýr sjón, höfuðverkur, snöggar augnhreyfingar, minnistap eða minnisskerðing (gleymska), erfiðleikar við gang, uppköst, velgja, almennur slappleiki og syfja.

#### **Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 til 10 af hverjum 100 einstaklingum):**

Minnkuð matarlyst, kvíði eða aukinn kvíði, ofskynjanir, ómögulegt að sofna eða haldast sofandi, uppnám, vistarfyrirgöngu, þunglyndi eða aukið þunglyndi, taugaveiklun, skapsveiflur, breytingar á andlegu ástandi (óeðlileg hugsun, ringlun), vænisýki, bráðlyndi, aukin ringlun, örðugleikar við nám, minni eða hugsun, ósjálfráð viðbrögð vantar eða eru skert, erfiðleikar við að tjá eða skilja orð, óskýr framburður, erfiðleikar við að tala eða málstol, sinnuleysi, skert jafnvægi eða samhæfing, brunatilfinning, aukin óeðlileg skynjun, minnkuð meðvitund (sýnir ekki svörun eða nánast meðvitundarlaus), slæving, einbeitingarerfiðleikar, vandamál með lyktarskyn, skrítið eða ekkert bragðskyn, skjálfti, náladofi, tvísýni, sjóntruflanir, aukið ljósnæmi, eyrnasuð, sundl, allt virðist hringsnúast, vönkun eða sundl þegar staðið er, lágur blóðþrýstingur, mæði, munnþurrkur, kviðverkir, aukin velgja, niðurgangur, hægðatregða, svitamyndun, kláði, vöðvaslappleiki, vöðvakrampar, sinadráttur, vöðva- eða liðverkir, erfiðleikar við þvaglát eða sársaukafull þvaglát, erfiðleikar við að hefja eða stjórna þvaglátum, taugaspenna, dettni, verkir eða auknir verkir, þreyta, kuldatilfinning, þroti í andliti, á leggjum eða fótum, brjóstverkur, efnafræðilegar breytingar á blóði, andleg skerðing og þyngdartap.

#### **Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):**

Sýking í blóðrás, óráð (tilfinning um andlega ringlun), geðrof (óeðlilegar hugsanir og skynjanir), hugsanatálmi, óeðlilegir draumar, samhengisleysi (geta ekki hugsað í samhengi), meðvitundarleysi, hugstol (svarar ekki áreiti/erfitt að fá svörun), heilablóðfall, heilakvilli (sjúkdómur í heila), árásargirni, óeðlilegur hjartsláttur, öndunarerfiðleikar, meltingartruflanir, útbrot, vöðvabólga, bakverkur, vöðvakippir, hálsverkir, bráð nýrnabilun, óeðlilegt hjartalínurit, hækkaður líkamshiti, erfiðleikar við gang.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir **beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Príalt**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir blöndun í 60 daga við 37°C.

Út frá frá örverufræðilegu sjónarmiði á að flytja lyfið samstundis í innrennslisdæluna eftir þynningu. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og aðstæður eftir blöndun áður en lyfið er gefið á ábyrgð

notanda og geymslutími á venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C – 8°C nema þynning hafi verið gerð með smitgát við fullgiltar aðstæður.

Ekki skal nota lyfið ef það er skýjað eða vart verður við litabreytingar eða óuppleystar agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Prialt inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ziconotíð.
- Einn ml af lausn inniheldur 25 míkrogrömm ziconotíð (sem asetat).
- Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 500 míkrogrömm ziconotíð (sem asetat).
- Önnur innihaldsefni eru metíónín, natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra og natríumhýdroxíð.

### Lýsing á útliti Prialt og pakkningastærðir

Prialt er innrennslislyf, lausn (innrennslislyf). Lausnin er tær og litlaus. Prialt er afgreitt í pakkningum sem innihalda stakt hettuglas með 20 ml.

### Markaðsleyfishafi:

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Þýskaland

### Framleiðandi:

HWI development GmbH  
Straßburger Straße 77  
77767 Appenweier  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Pessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

**Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:****Leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun**

Prialt er afgreitt sem tær, litlaus lausn í einnota hettuglösum. Skoða skal hvort um er að ræða óuppleystar agnir eða upplutun í lausninni áður en hún er gefin. Ekki má nota lausnina ef hún er upplutuð eða skýjuð eða ef vart verður við óuppleystar agnir.

Eingöngu einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Ef þynningar er þörf á að þynna Prialt með smitgát með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn (án rotvarnarefna), fyrir notkun. Þétni lausnarinnar sem notuð er í innrennislisdælunni má ekki vera minni en 5 µg/ml af ziconotíði í útvortis dælu og 25 µg/ml í innvortis dælu.

Öll meðferð innrennislislyfsins og áfylling dælnnar á að fara fram með smitgát. Sjúklingurinn og heilbrigðisstarfsmenn verða að kunna skil á hvernig meðhöndla skuli útvortis eða innvortis innrennisliskerfið og gera sér ljósa þörfina á að verjast sýkingum.

Sérstök fyrirmæli um notkun dælanna verður að fá frá framleiðanda.

Prialt hefur reynst vera efna- og eðlisfræðilega samrýmanlegt ígræðanlegri Synchroned dælu og útvortis CADD-Micro dælu þegar þétnin er sú sem tilgreind var hér áður. Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 14 daga við 37°C í Synchroned dælunni þegar dælan hefur ekki áður verið útsett fyrir lyfinu. Því verður setja nýja áfyllingu í stað þeirrar upphaflegu eftir 14 daga.

Prialt reyndist stöðugt í 60 daga við 37°C í Synchroned dælu sem áður hafði verið útsett fyrir lyfinu. Sýnt hefur verið fram á stöðugleika í 21 dag við stofuhita í CADD-Micro dælunni.

Tæknilegu gögnin eru einungis til upplýsingar og eiga ekki að takmarka val þeirra sem veita heilbrigðisþjónustu. Nota skal CE merktar dælur sem jafngilda Synchronmed og CADD-Micro dælunum til að gefa ziconotíð.

Dælur sem áður hafa verið notaðar til að gefa önnur lyf verður að skola þrisvar sinnum með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi (án rotvarnarefna) áður en þær eru fylltar með ziconotíði. Gæta skal þess að setja sem minnst loft inn í geymi eða rörlykju dælnnar því að súrefni getur skemmt ziconotíð.

Áður en meðferð er hafin verður að skola innvortis dæluna þrisvar sinnum með 2 ml af lausninni í styrknum 25 µg/ml. Þéttni Prialt í glænýrri dælu getur minnkað vegna viðloðunar við yfirborð búnaðarins og/eða þynningar vegna afgangsrýmis í búnaðinum. Af þessum sökum ber eftir fyrstu notkun Prialt að tæma geyminn og fylla aftur á hann eftir 14 daga. Upp frá því skal tæma dæluna og fylla á hana aftur á 60 daga fresti.



## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Prialt 100 míkrogrömm/ml innrennslislyf lausn Ziconotíð

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Prialt og við hverju er það notað
2. Áður en byrjað er að gefa þér Prialt
3. Hvernig nota á Prialt
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Prialt
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Prialt og við hverju það er notað

Prialt inniheldur virka efnið ziconotíð sem er í flokki verkjalyfja. Prialt er notað til meðferðar á miklum og langvarandi verkjum hjá fullorðnum sem þurfa verkjalyf með inndælingu í mænuvökva (inndælingu í holið sem umlykur mænu og heila).

#### 2. Áður en byrjað er að gefa þér Prialt

##### Ekki má gefa þér Prialt

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ziconotíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú færð krabbameinslyf í mænuvökva.
- ef þú hefur sögu um sjálfsvígstilraunir eða sjálfsvígshugsanir með ziconotíði.

##### Varnaðarorð og varúðarreglur

Sjúklingar ættu að gangast undir taugageðfræðilegt mat fyrir meðferð, eftir að meðferð með ziconotíði í mænu hefst og á meðan á meðferð stendur og um leið og vart verður við einhver merki eða einkenni þunglyndis.

Ummönnunaraðilar ættu tafarlaust að hafa samband við lækni ef sjúklingur finnur fyrir einkennum aukaverkana sem hugsanlega eru lífshættulegar.

Leitaðu ráða hjá læknum áður en þér er gefið Prialt.

- Áhrifin af langtímameðferð með Prialt eru ekki fullþekkt sem stendur og mögulegar eiturverkanir á mænu hafa ekki verið útilokaðar. Ef þörf er á langtímameðferð getur eftirlit verið nauðsynlegt (samkvæmt ákvörðun læknisins).
- Ef þú færð Prialt um dælu sem borin er utan líkamans er mikilvægt að þú athugir einu sinni á dag hvort einhver merki séu um sýkingu þar sem slangan gengur inn í líkamann.
- Ef vart verður einhverra merkja um sýkingu umhverfis slönguna, á borð við hörundsroða, þrota, verki eða útferð verður þú að greina læknum samstundis frá því og leita meðferðar við sýkingunni.
- Ef fram koma eymsli á svæðinu umhverfis slönguna, án þess að merki séu um sýkingu, skalt þú leita ráða hjá læknum eins fljótt og auðið er því eymsli geta verið eitt fyrstu merkja um sýkingu.
- Ef þú færð Prialt um dælu sem borin er utan líkamans, og einhver hluti innrennslisslöngunnar aftengist, verður þú samstundis að hafa samband við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn.

- Ef þú ert með eitthvert eftirtalinna einkenna: hita, höfuðverk, hnakkastífnir, þreytu, ringlun, velgju, uppköst eða tilfallandi flog, geta það verið merki um heilahimnubólgu. Þú verður að greina læknum samstundis frá því ef þú finnur fyrir einhverjum framantalinnu einkenna.
- Ef þú tekur eftir breytingu til hins verra á hugsanahætti, skapi eða minni skaltu greina læknum frá því.
- Ef þú ert í krabbameinslyfjameðferð skaltu greina læknum frá því.
- Gildi ensíms sem heitir kreatínkínasi í blóði gæti hækkað og þó að það valdi yfirleitt ekki einkennum eða vandamálum er líklegt að lækningunni muni fylgjast með þessu gildi. Auk þess finna sjúklingar stöku sinnum fyrir einkennum frá vöðvum. Ef það gerist átt þú að láta lækningunni samstundis vita þar sem hann gæti hugsanlega ákveðið að stöðva Prialt meðferðina.
- Láttu lækningunni samstundis vita ef þú færð einhver eftirtalinna einkenna eftir að þú færð lyfið: skyndilega másandi öndun, öndunarerfiðleika, verk fyrir brjósti, þrota í augnlokum, andliti eða vörum, útbrot eða kláða (sérstaklega ef það er um allan líkamann). Þetta geta verið einkenni um alvarleg ofnæmisviðbrögð.
- Hjá sjúklingum með alvarlega langvinna verki er tíðni sjálfsvíga og sjálfsvígstilrauna hærra en hjá fólki almennt. Prialt getur einnig valdið eða aukið þunglyndi hjá sjúklingum sem þegar eru næmir fyrir því. Ef þú finnur fyrir þunglyndi eða hefur sögu um þunglyndi gefðu þá heilbrigðisstarfsmanni upplýsingar um það áður en byrjað er að gefa þér Prialt. Ef þú finnur fyrir versnun þunglyndis eftir að þú byrjar á meðferð með Prialt eða færð önnur einkenni sem hafa áhrif á hugarástand þitt láttu þá heilbrigðisstarfsmann vita.
- Þú gætir fundið fyrir syfju eða því að þú sért ekki fyllilega meðvitaður/meðvitur um umhverfið meðan á meðferðinni stendur. Ef þetta gerist skaltu láta lækningunni samstundis vita þar sem hann gæti ákveðið að stöðva Prialt meðferðina.

### **Börn og unglingar**

Ekki er mælt með notkun Prialt fyrir börn og unglinga.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Prialt**

Látið lækningunni vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð (til dæmis baklófen sem er notað við vöðvakrömpum, klónidín sem er notað við háum blóðþrýstingi, búbívakaín sem er notað til staðbundinnar deyfingar, morfín sem er notað við verkjum, própófól sem er notað til svæfingar, eða hvert það lyf sem gefið er með inndælingu í mænuvökva (inndælingu í holið sem umlykur mænuna og heilann)). Þú gætir fundið fyrir syfju ef þú færð Prialt með tilteknum öðrum lyfjum sem notuð eru við verkjum.

### **Meðganga og brjóstagið**

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækningunni áður en lyfið er notað.

Ekki er mælt með notkun Prialt á meðgöngu eða hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

### **Akstur og notkun véla**

Greint hefur verið frá því að Prialt valdi ringlun og syfju. Leitaðu ráða hjá lækningunni áður en þú ekur eða stjórnar vélum.

### **Prialt inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ráðlögðum hámarksskammti til notkunar í mænuvökva (21,6 míkrógrömm/sólarhring), þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á Prialt**

Meðferð með Prialt verður í höndum læknis sem hefur reynslu af því að gefa lyf í mænu göng og að nota innvortis og útvortis innrennslisdætur.

Ráðlagður upphafsskammtur *er innan við* 2,4 míkrógrömm á sólarhring. Læknirinn gæti aðlagð skammtinn af Prialt mjög hægt í samræmi við það hversu sárir verkirnir eru með því að auka skammtinn að mesta lagi um 2,4 míkrógrömm/sólarhring. Hámarksskammtur er 21,6 míkrógrömm/sólarhring. Við upphaf meðferðar gæti læknirinn aukið skammtinn á 1 eða 2 daga fresti eða oftar. Ef þörf krefur má minnka skammtinn eða hætta inndælingunni við miklar aukaverkanir.

Prialt er gefið með afar hægu samfelldu innrennsli inn í holið sem umlykur mænuna (í mænuvökva). Lyfið verður gefið samfellt úr dælu sem annaðhvort er ígrædd í kviðvegginn eða komið fyrir utan líkamans í beltispoka. Læknirinn ræðir við þig hvaða tegund af dælu hentar þér best og hvenær þú þarft að láta fylla á dæluna.

Hægt er að draga úr verkjum í skrefum með því að aðlaga skammtinn af Prialt mjög hægt. Ef þér finnst verkirnir enn of sárir eða aukaverkanirnar of miklar meðan á meðferð með Prialt stendur skaltu ræða við lækninn.

Áður er læknirinn gefur þér Prialt gæti hann ákveðið að hætta hægt og rólega að gefa þér ópíöt (önnur lyf sem notuð eru við verkjum) inn í mænuna og gefa þess í stað önnur verkjalyf.

#### **Ef notaður er stærri skammtur af Prialt en mælt er fyrir um**

Ef þú færð meira Prialt en læknirinn hafði ráðgert gæti þér liðið illa og þú gætir þá fengið einkenni á borð við ringlun, talörðugleika, erfiðleika við að finna réttu orðin, óhóflegan skjálfta, vönkun, óhóflega syfju, velgu eða uppköst. Ef þetta gerist skaltu samstundis leita hjálpar hjá lækninum eða á sjúkrahúsi.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

##### **Alvarlegar aukaverkanir**

Láttu lækninn samstundis vita ef þú færð þessar alvarlegu aukaverkanir þar sem þú gætir þurft á bráðri læknishjálp að halda.

- Heilahimnubólga (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) – bólga í himnunum sem liggja umhverfis heila og mænu og er yfirleitt af völdum sýkingar. Einkenni heilahimnubólgu eru höfuðverkur, hnakkastífni, óþol fyrir sterku ljósi, hiti, uppköst, ringlun og syfja.
- Krampar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) – krampar (krampakast) eru það þegar líkaminn hristist hratt og stjórnlaust. Meðan á krömpum stendur eru vöðvarnir endurtekið að dragast saman og slakna og viðkomandi getur misst meðvitund.
- Sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígstilraunir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).
- Rákvöðvalýsa (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) – niðurbrot vöðvaþráða sem getur leitt til nýrnaskemmda. Einkenni rákvöðvalýsu eru óeðlilegur litur á þvagi (brúnt að lit), minnkuð þvagmyndun, vöðvamátteleysi, vöðvaverkir og eymsli í vöðvum.
- Dá (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) – meðvitundarleysi þar sem einstaklingurinn á erfitt með að bregðast við áreiti eða vakna.

- Bráðaofnæmisviðbrögð (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum) – eru alvarleg ofnæmisviðbrögð, einkennin eru skyndileg mäsandi öndun, öndunarerfiðleikar, verkur fyrir brjósti, þroti í augnlokum, andliti eða vörum, útbrot eða kláði (sérstaklega ef það er um allan líkamann).

### **Aðrar aukaverkanir**

#### **Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):**

Ringlun, sundl, óskýr sjón, höfuðverkur, snöggar augnhreyfingar, minnstap eða minnisskerðing (gleymska), erfiðleikar við gang, uppköst, velgja, almennur slappleiki og syfja.

#### **Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 til 10 af hverjum 100 einstaklingum):**

Minnkuð matarlyst, kvíði eða aukinn kvíði, ofskynjanir, ómögulegt að sofna eða haldast sofandi, uppnám, vistarfyring, þunglyndi eða aukið þunglyndi, taugaveiklun, skapsveiflur, breytingar á andlegu ástandi (óeðlileg hugsun, ringlun), vænisýki, bráðlyndi, aukin ringlun, örðugleikar við nám, minni eða hugsun, ósjálfráð viðbrögð vantar eða eru skert, erfiðleikar við að tjá eða skilja orð, óskýr framburður, erfiðleikar við að tala eða málstol, sinnuleysi, skert jafnvægi eða samhæfing, brunatilfinning, aukin óeðlileg skynjun, minnkuð meðvitund (sýnir ekki svörun eða nánast meðvitundarlaus), slæving, einbeitingarerfiðleikar, vandamál með lyktarskyn, skrítið eða ekkert bragðskyn, skjálfti, náladofi, tvísýni, sjóntruflanir, aukið ljósnæmi, eyrnasuð, sundl, allt virðist hringsnúast, vönkun eða sundl þegar staðið er, lágur blóðþrýstingur, mæði, munnþurrkur, kviðverkir, aukin velgja, niðurgangur, hægðatregða, svitamyndun, kláði, vöðvaslappleiki, vöðvakrampar, sinadráttur, vöðva- eða liðverkir, erfiðleikar við þvaglát eða sársaukafull þvaglát, erfiðleikar við að hefja eða stjórna þvaglátum, taugaspenna, dettni, verkir eða auknir verkir, þreyta, kuldatilfinning, þroti í andliti, á leggjum eða fótum, brjóstverkur, efnafræðilegar breytingar á blóði, andleg skerðing og þyngdartap.

#### **Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):**

Sýking í blóðrás, óráð (tilfinning um andlega ringlun), geðrof (óeðlilegar hugsanir og skynjanir), hugsanatálmi, óeðlilegir draumar, samhengisleysi (geta ekki hugsað í samhengi), meðvitundarleysi, hugstol (svarar ekki áreiti/erfitt að fá svörun), heilablóðfall, heilakvilli (sjúkdómur í heila), árásargirni, óeðlilegur hjartsláttur, öndunarerfiðleikar, meltingartruflanir, útbrot, vöðvabólga, bakverkur, vöðvakippir, hálsverkir, bráð nýrnabilun, óeðlilegt hjartalínurit, hækkaður líkamshiti, erfiðleikar við gang.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir **beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Prialt**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir blöndun í 60 daga við 37°C.

Út frá frá örverufræðilegu sjónarmiði á að flytja lyfið samstundis í innrennslisdæluna eftir þynningu. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og aðstæður eftir blöndun áður en lyfið er gefið á ábyrgð

notanda og geymslutími á venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C – 8°C nema þynning hafi verið gerð með smitgát við fullgiltar aðstæður.

Ekki skal nota lyfið ef það er skýjað eða vart verður við litabreytingar eða óuppleystar agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Prialt inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ziconotíð.
- Einn ml af lausn inniheldur 100 míkrógrömm ziconotíð (sem asetat).
- Hvert 1 ml hettuglas inniheldur 100 míkrógrömm; hvert 2 ml hettuglas inniheldur 200 míkrógrömm; hvert 5 ml hettuglas inniheldur 500 míkrógrömm.
- Önnur innihaldsefni (hjálparefni) eru metíónín, natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra og natríumhýdroxíð.

### Lýsing á útliti Prialt og pakkningastærðir

Prialt er innrennislislyf, lausn (innrennislislyf). Lausnin er tær og litlaus. Prialt er afgreitt í pakkningum sem innhalda stakt hettuglas með 1 ml, 2 ml eða 5 ml. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi:

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Þýskaland

### Framleiðandi:

HWI development GmbH  
Straßburger Straße 77  
77767 Appenweier  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

**Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:****Leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun**

Prialt er afgreitt sem tær, litlaus lausn í einnota hettuglösum. Skoða skal hvort um er að ræða óuppleystar agnir eða upplutun í lausninni áður en hún er gefin. Ekki má nota lausnina ef hún er upplutuð eða skýjuð eða ef vart verður við óuppleystar agnir.

Eingöngu einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Ef þynningar er þörf á að þynna Prialt með smitgát með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn (án rotvarnarefna), fyrir notkun. Þétni lausnarinnar sem notuð er í innrennislisdælunni má ekki vera minni en 5 µg/ml af ziconotíði í útvortis dælu og 25 µg/ml í innvortis dælu.

Öll meðferð innrennislislyfsins og áfylling dælnnar á að fara fram með smitgát. Sjúklingurinn og heilbrigðisstarfsmenn verða að kunna skil á hvernig meðhöndla skuli útvortis eða innvortis innrennisliskerfið og gera sér ljósa þörfina á að verjast sýkingum.

Sérstök fyrirmæli um notkun dælanna verður að fá frá framleiðanda.

Prialt hefur reynst vera efna- og eðlisfræðilega samrýmanlegt ígræðanlegri Synchroned dælu og útvortis CADD-Micro dælu þegar þétnin er sú sem tilgreind var hér áður. Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 14 daga við 37°C í Synchroned dælunni þegar dælan hefur ekki áður verið útsett fyrir lyfinu. Því verður setja nýja áfyllingu í stað þeirrar upphaflegu eftir 14 daga.

Prialt reyndist stöðugt í 60 daga við 37°C í Synchroned dælu sem áður hafði verið útsett fyrir lyfinu. Sýnt hefur verið fram á stöðugleika í 21 dag við stofuhita í CADD-Micro dælunni.

Tæknilegu gögnin eru einungis til upplýsingar og eiga ekki að takmarka val þeirra sem veita heilbrigðisþjónustu. Nota skal CE merktar dælur sem jafngilda Synchronmed og CADD-Micro dælunum til að gefa ziconotíð.

Dælur sem áður hafa verið notaðar til að gefa önnur lyf verður að skola þrisvar sinnum með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi (án rotvarnarefna) áður en þær eru fylltar með ziconotíði. Gæta skal þess að setja sem minnst loft inn í geymi eða rörlykju dælnnar því að súrefni getur skemmt ziconotíð.

Áður en meðferð er hafin verður að skola innvortis dæluna þrisvar sinnum með 2 ml af lausninni í styrknum 25 µg/ml. Þéttni Prialt í glænýrri dælu getur minnkað vegna viðloðunar við yfirborð búnaðarins og/eða þynningar vegna afgangsrýmis í búnaðinum. Af þessum sökum ber eftir fyrstu notkun Prialt að tæma geyminn og fylla aftur á hann eftir 14 daga. Upp frá því skal tæma dæluna og fylla á hana aftur á 60 daga fresti.