

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Prialt 25 mikrogramai/ml infuzinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename ml tirpalo yra 25 µg zikonotido (acetato pavidalu).

Kiekviename 20 ml flakone yra 500 µg zikonotido (acetato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinis tirpalas (infuzija).

Skaidrus bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Zikonotidas skirtas stiprių lėtinių skausmų gydymui suaugusiems, kuriems reikalinga nugaros smegenų dangalo vidaus (intratekalinė) analgezija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą zikonotidu gali vykdyti tik terapeutas, turintis intratekalinių vaistinių preparatų skyrimo patirties.

Dozavimas

Suaugusieji (įskaitant senyvus pacientus ≥ 65 metų)

Zikonotidas pradedamas vartoti 2,4 µg dozėmis per parą ir titruojamas remiantis individualiais paciento duomenimis, priklausomai nuo sukeliamos pacientui analgezijos ir nepageidaujamų reakcijų. Dozės pacientams titruojamos pridedant po $\leq 2,4$ µg per parą iki pasiekiamas maksimali 21,6 µg paros dozė. Minimalus intervalas tarp dozės padidinimo yra 24 val.; rekomenduojamas intervalas, saugumo sumetimais, yra 48 valandos ar daugiau. Reikalui esant, dozė gali būti mažinama bet koku kiekiu (arba infuzija nutraukiama visai), siekiant pašalinti nepageidaujamas reakcijas. Maždaug 75% pacientų, kurių atsakas į gydymą patenkinamas, reikia $\leq 9,6$ µg dozės per parą.

Inkstų sutrikimas

Nėra atlikta tyrimų su pacientais, kurių sutrikusi inkstų veikla. Pacientams, turintiems inkstų veiklos sutrikimų, zikonotidą skirti reikia atsargiai.

Kepenų sutrikimas

Nėra atlikta tyrimų su pacientais, turinčiais kepenų veiklos sutrikimų. Pacientams, turintiems kepenų veiklos sutrikimų, zikonotidas skiriamas atsargiai.

Vaikų populiacija

Zikonotido saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų neištirti.

Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Leisti į povoratinklinę ertmę.

Zikonotidas turi būti leidžiamas nuolatinės infuzijos per intratekalinį kateterį būdu, naudojant išorinį ar viduje implantuotą mechaninį infuzijos siurblių, galintį užtikrinti tikslų infuzijos kiekį. Kadangi antrinio meningito pavojus padidėja dėl ilgalaikio intratekalinės ertmės kateterizavimo išorine kateterių infuzijos sistema, ilgalaikiam zikonotido leidimui patartina naudoti vidines sistemas (žr. 4.4 skyrių). Išorinę kateterių sistemą galima naudoti tik kai neįmanoma implantuoti vidinės sistemos.

Kai reikia mažų zikonotido dozių, pvz., tik pradėjus titraciją, prieš naudojimą zikonotidą reikia atskiesti injekcijoms skirtu 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido tirpalu be konservantų.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su intratekaline chemoterapija (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Ilgalaikis vartojimas

Ilgalaikiuose atviruose klinikiniuose tyrimuose buvo tiriamas zikonotido veiksmingumas ir saugumas, tačiau nebuvo atlikta ilgesnių nei 3 savaitės kontroliuojamų tyrimų (žr. 5.1 skyrių). Negalima atmesti ilgalaikio lokalaus toksinio poveikio nugaros smegenims galimybės ir ikiklinikinių duomenų apie tai nėra pakankamai (žr. 5.3 skyrių). Todėl ilgą laiką šiuo vaistu turi būti gydoma atsargiai.

Infekcijos rizika

Skiriant vaistinius preparatus intratekaliniu būdu, kyla potencialiai sunkių infekcijų grėsmė, pvz., meningito, kuris gali būti pavojingas gyvybei. Meningitas, sukeltas organizmų, patekusių per kateterio traktą ar dėl netyčinio užkrėtimo per infuzijos sistemą, yra žinoma intratekalinio vaistinių preparatų vartojimo komplikacija, ypač naudojant išorines sistemas.

Pacientai ir juos gydantys gydytojai turi atidžiai stebėti, ar nepasireiškia būdingi meningito požymiai ir simptomai.

Nėra nustatyta optimali kateterio galo patalpinimo intratekalinėje ertmėje vieta. Kateterio galą įtvirtinus žemiau, pvz. juosmens srityje, gali sumažėti su zikonotido vartojimu susijusių neurologinių nepageidaujamų reakcijų. Todėl būtina kruopščiai nustatyti kateterio galo patalpinimo vietą, kad būtų užtikrinta reikiama spinalinių nocicepcinių segmentų prieiga, o smegenyse susidarytų mažesnės vaistinio preparato koncentracijos.

Tik labai nedaug pacientų buvo skirta sisteminė chemoterapija kartu su intratekaliniu zikonotidu. Pacientams, kurie gydomi sisteminė chemoterapija, zikonotidą skirti reikia atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Kreatino kinazės padidėjimas

Intratekalinį zikonotidą vartojantiems pacientams dažnai pasireiškia paprastai besimptomis kreatino kinazės padidėjimas. Progresuojantis kreatino kinazės padidėjimas pasireiškia retai. Tačiau patartina stebėti kreatino kinazės kiekį. Progresuojančio ar klinikiniai reikšmingo padidėjimo atveju su miopatijos ar rabdomiolizės klinikiniais požymiais būtina apsvarstyti zikonotido terapijos nutraukimo būtinumą.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Klinikinių tyrimų metu nebuvo pastebėta padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant anafilaksiją, o intratekaliniu būdu skiriamo zikonotido imunogeniškumas turėtų būti mažas. Tačiau negalima atmesti sunkių alerginių reakcijų pasireiškimo galimybes; gauta savanoriškų pranešimų apie anafilaksines reakcijas.

Kognityvinės ir neuropsichinės nepageidaujamos reakcijos

Zikonotidu gydomiems pacientams dažnai pasireiškia kognityvinės ir neuropsichinės nepageidaujamos reakcijos, dažniausiai sumišimo jausmas. Kognityvinių funkcijų sutrikimai dažnai stebimi po kelių gydymo savaičių. Yra pranešimų apie zikonotidu gydytiems pacientams pasireiškiančius ūminius psichikos sutrikimus: haliucinacijas, paranooidines reakcijas, priešišumą, agresyvumą, delyrą, psichozę ir maniakines reakcijas. Išsivysčius kognityvinių funkcijų sutrikimams ir neuropsichinėms nepageidaujamoms reakcijoms, būtina sumažinti zikonotido dozę ar nutraukti gydymą, taip pat reikia apsvarstyti kitas galimas šias būsenas sukeliančias priežastis. Kognityvinės funkcijos paprastai atsistato per 1 – 4 savaites po vaistinio preparato vartojimo nutraukimo, tačiau kai kuriais atvejais sutrikimai gali išlikti. Prieš pradėdant vartoti intratekalinį zikonotidą ir paskui, rekomenduojama atlikti neuropsichiatrinį pacientų įvertinimą.

Pacientai, kenčiantys nuo stiprių lėtinių skausmų, dažniau nusižudo ar bando nusižudyti nei kita populiacija. Zikonotidas turintiems polinkį pacientams gali sukelti ar sustiprinti depresiją bei savižudybės pavojų.

Centrinės nervų sistemos (CNS) slopinimas

Yra pacientų, kuriems vartojant zikonotidą, yra buvę sąmonės pritemimo atvejų. Paprastai pacientas išlieka sąmoningas ir kvėpavimas nepasunkėja. Būsena gali praeiti savaime, tačiau iki ji praeis zikonotido skyrimą reikia nutraukti. Tokiems pacientams pakartotinai skirti zikonotidą nerekomenduojama. Taip pat reiktų apsvarstyti kartu vartojamų CNS slopinančių vaistų nutraukimo galimybę, nes šie medikamentai gali mažinti budrumo lygį papildomai.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Specialių klinikinių vaistinių preparatų sąveikos su zikonotidu tyrimų neatlikta. Tačiau dėl žemos zikonotido koncentracijos plazmoje, visur esančių peptidazių vykdomo metabolizmo ir santykinai mažo junglumo su plazmos baltymais (žr. 5.2 skyrių), metabolizmo pagrindo ar išstūmimo iš jungties su plazmos baltymais sąveikos tarp zikonotido ir kitų vaistinių preparatų mažai tikėtinos.

Nėra klinikinių duomenų apie intratekalinės chemoterapijos ir intratekalinio zikonotido sąveiką. Zikonotido negalima vartoti kartu su intratekaline chemoterapija (žr. 4.3 skyrių).

Tik labai nedaug pacientų buvo skirta sisteminė chemoterapija kartu su intratekaliniu zikonotidu. Pacientams, kurie gydomi sisteminė chemoterapija, zikonotidą skirti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Specifinės peptidazes/proteazes veikiančių vaistinių preparatų įtaka zikonotido ekspozicijai plazmoje nėra tikėtina. Remiantis labai nedaugeliu klinikinių tyrimų, ir angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (pvz., benazeprilis, lizinoprilis ir moeksiprilis), ir ŽIV proteazės inhibitoriai (pvz., ritonaviras, sakvinaviras, indinaviras) neturi akivaizdaus poveikio zikonotido ekspozicijai plazmoje.

Zikonotidas nesąveikauja su opiatų receptoriais. Jeigu pradėjus gydymą zikonotidu opiatų terapija nutraukiama, tai turi būti atliekama palaipsniui. Pacientams, kuriems nutraukiama intratekalinių opiatų terapija, šių opiatų infuzijos dozė turi būti palaipsniui mažinama kelias savaites ir pakeičiama farmakologiniai lygiaverte oralinių opiatų doze. Galima intratekalinio zikonotido terapiją skirti kartu su stabiliais intratekalinio morfino dozėmis (žr. 5.1 skyrių), tačiau tokiu atveju būtina pacientą atidžiai stebėti, nes 202 tyrimuose, nepaisant mažos zikonotido dozės, pasireiškė daug neuropsichinių nepageidaujamų reakcijų (sumišimas/neįprastas mąstymas, paranojinės reakcijos ir haliucinacijos bei nebūdinga eiseną); kai kurios reakcijos buvo sunkios. Intratekalinį zikonotidą skiriant su intratekaliniu morfinu taip pat buvo pastebėta vėmimo ir anoreksijos bei periferinės edemos atvejų. Intratekalinio morfino skyrimas papildomai su stabiliais intratekalinio zikonotido dozėmis buvo geriau toleruojamas (pranešta apie niežulį) (žr. 5.1 skyrių).

Skiriant zikonotidą kartu su sisteminiu baklofenu, klonidinu, bupivakainu ar propofoliu buvo pastebėta daugiau somnolencijos atvejų, todėl kol kas kartu vartoti šiuos preparatus nerekomenduojama.

Nėra klinikinių duomenų apie dalinių opioidų agonistų (pvz., buprenorfino) vartojimą kartu su zikonotidu.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie zikonotido vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Zikonotido nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar zikonotidas ar jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną.

Pavojaus žindomiems naujagimiams/kūdikiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo zikonotidu.

Vaisingumas

Specifinių zikonotido vartojimo žmonėms tyrimų, skirtų poveikiui vaisingumui įvertinti, neatlikta. Poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui tyrimas neparodė jokio poveikio patinams, tačiau patelėms nustatytas geltonkūnio kiekio, implantacijos vietų ir gyvų embrionų skaičiaus sumažėjimas (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Zikonotidas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai.

Zikonotidas gali sukelti sumišimą, somnolenciją ir kitas neurologines nepageidaujamas reakcijas, todėl pacientams būtina patarti vartojimo metu nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Nuolatinės intratekalinės infuzijos būdu skiriamo zikonotido saugumas buvo vertinamas ūminio ir lėtinio skausmo tyrimuose, kuriuose dalyvavo daugiau nei 1 400 pacientų. Gydomo trukmė įvairavo nuo vienos valandos boliuso infuzijos iki nuolatinio vartojimo daugiau nei 6 metus. Vidutinis ekspozicijos laikas buvo 43 paros. Infuzijos dozės dydis įvairavo nuo 0,03 iki 912 µg per parą, kai vidutinis baigiamosios dozės dydis siekė 7,2 µg per parą.

Klinikinių tyrimų metu 88% pacientų pasireiškė nepageidaujamos reakcijos. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, nustatytos ilgalaikių klinikinių tyrimų metu: galvos svaigimas (42%), pykinimas (30%), nistagmas (23%), sumišimo būseną (25%), nebūdinga eisena (16%), atminties sutrikimai (13%), neryškus matymas (14%), galvos skausmai (12%), astenija (13%), vėmimas (11%) ir somnolencija (10%). Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo silpnos arba vidutinio stiprumo ir po kurio laiko praeidavo.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Jei nenurodyta kitaip, lentelėje pateiktas intratekalinių zikonotido klinikinių tyrimų (ilgalaikio ir trumpalaikio vartojimo) metu pastebėtų nepageidaujamų reakcijų dažnis. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio dažnio tvarka.

Labai dažni ($\geq 1/10$).

Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$).

Nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$).

Reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$).

Labai reti ($< 1/10\,000$).

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Organų sistemos klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos			sepsis, meningitas	
Imuninės sistemos sutrikimai				anafilaksinė reakcija ^a
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		apetito sumažėjimas, anoreksija		
Psichikos sutrikimai	sumišimo būseną	nerimas, klausos haliucinacijos, nemiga, ažitacija, dezorientacija, haliucinacijos, regos haliucinacijos, depresija, paranoja, irzlumas, depresijos pasunkėjimas, nervingumas, polinkis į afekto būseną, psichinės būsenos pakitimai, nerimo padidėjimas, sumišimo padidėjimas	delyras, psichoziniai sutrikimai, mintys apie savižudybę, bandymas nusižudyti, minčių blokavimas, pataloginiai sapnai, agresyvumas	

Organų sistemos klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	galvos svaigimas, nistagmas, atminties sutrikimai, galvos skausmas, somnolencija	dizartrijs, amnezija, disgeuzija, tremoras, pusiausvyros sutrikimai, ataksija, afazija, deginimo pojūtis, sedacija, parestezija, hipoestezija, dėmesio sutrikimai, kalbos sutrikimai, arefleksija, koordinacijos sutrikimai, nuo kūno padėties priklausomas galvos svaigimas, kognityviniai sutrikimai, hiperestezija, hiporefleksija, ageuzija, sąmonės pritemimas, dizestezija, parosmija, psichikos sutrikimai	minčių padrikumas, sąmonės praradimas, koma, stuporas, konvulsijos, cerebrovaskulinė komplikacija, encefalopatija	
Akių sutrikimai	neryškus matymas	vaizdo dvejinimasis, regos sutrikimai, šviesos baimė		
Ausų ir labirintų sutrikimai		vertigo, tinitas		
Širdies sutrikimai			prieširdžių virpėjimas	
Kraujagyslių sutrikimai		ortostatinė hipotenzija, hipotenzija		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Dusulys	nepakankamas kvėpavimas	
Virškinimo trakto sutrikimai	pykinimas, vėmimas	diarėja, burnos džiūvimas, vidurių užkietėjimas, pykinimo padidėjimas, skausmas pilvo viršuje	virškinimo sutrikimai	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		niežėjimas, prakaitavimo padidėjimas	bėrimas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo		galūnių skausmai, raumenų skausmai, raumenų spazmai,	rabdomiolizė, miozitas, nugaros skausmai, raumenų	

Organų sistemos klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
audinio sutrikimai		raumenų mėšlungis, raumenų nusilpimas, artralgija, periferinis tinimas	tikas, sprando skausmas	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		šlapimo susilaikymas, apsunkinta šlapinimosi pradžia, dizurija, šlapimo nelaikymas	ūminis inkstų veiklos nepakankamumas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	nebūdinga eiseną, astenija	nuovargis, karščiavimas, letargija, periferinė edema, sąstingis, griuvinėjimas, krūtinės skausmai, šalčio pojūtis, skausmai, nervingumo pojūtis, skausmų padidėjimas	vaikščiojimo sunkumai	
Tyrimai		padidėjęs kreatinfosfokinazės kiekis kraujyje, sumažėjęs svoris	elektrokardiogramos anomalijos, padidėjęs aspartataminotransferazės kiekis, padidėjęs kreatinfosfokinazės MM kiekis kraujyje, padidėjusi kūno temperatūra	

a. Remiantis savanoriškais pranešimais

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Meningitas

Leidžiant vaistinius preparatus į povoratinklinę ertmę, yra galimų sunkių infekcijų, pvz., meningito, kurios gali būti pavojingos gyvybei, rizika. Pacientai ir gydytojai turi atidžiai stebėti, ar nepasireiškia tipinių meningito simptomų ir požymių (žr. 4.4 skyrių).

Padidėjęs kreatinfosfokinazės kiekis

Kreatinfosfokinazės kiekio padidėjimas paprastai buvo besimptomis. Kreatinfosfokinazę rekomenduojama stebėti. Pastebėjus progresuojantį arba reikšmingą kreatinfosfokinazės kiekio padidėjimą kartu su klinikiniais miopatijos ar rbdomiolizės požymiais, reikia apsvarstyti zikonotido vartojimo nutraukimo galimybę (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamos reakcijos CNS

Zikonotidu gydomiems pacientams dažnai pasireiškia kognityvinės ir neuropsichinės nepageidaujamos reakcijos. Kognityvinių funkcijų sutrikimai paprastai pasireiškia po kelių gydymo

savaičių. Yra pranešimų apie zikonotidu gydytiems pacientams pasireiškiančius ūminius psichikos sutrikimus, pvz., haliucinacijas, paranoidines reakcijas, priešišumą, agresyvumą, delyrą, psichozę ir maniakes reakcijas. Atsiradus kognityvinių funkcijų sutrikimų arba neuropsichinių nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų, reikia sumažinti zikonotido dozę arba nutraukti gydymą, taip pat reikia apsvarstyti kitas galimas šias būkles sukeliančias priežastis. Zikonotido sukeltas poveikis kognityvinėms funkcijoms paprastai praeina per 1–4 savaites po vaistinio preparato vartojimo nutraukimo, tačiau kai kuriais atvejais sutrikimai gali išlikti. Prieš pradėdant vartoti intratekalinį zikonotidą ir paskui, rekomenduojama atlikti neuropsichiatrinių pacientų įvertinimą (žr. 4.4 skyių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Intraveninių infuzijų tyrimuose sveiki savanoriai vyrai gaudavo zikonotidą dozėmis iki 70 000 µg per parą, t.y. 3 200 kartų daugiau už maksimalią rekomenduojamą intratekalinės infuzijos dozę. Beveik visiems didelės intraveninės dozės gavusiems asmenims pasireiškė ortostatinė hipotenzija.

Maksimali rekomenduojama intratekalinė dozė yra 21,6 µg per parą. Maksimali numatyta intratekalinio zikonotido dozė klinikinių tyrimų metu buvo 912 µg per parą, kuri pasiekama didinamai titruojant per 7 dienas.

Simptomai

Vienų klinikinių tyrimų metu vėžiu sergančiam vyrui atsitiktinai buvo skirta per didelė intratekalinio zikonotido dozė 744 µg per 24 valandų laikotarpį (31 µg/h). Skausmui sumažėjus nuo 82 iki 2,5 mm pagal vizualią analoginę skausmo įvertinimo skalę (VASIS), gydymas buvo tęsiamas skiriant numatytą dozę. Kai kuriems pacientams, kuriems teko didesnės nei maksimalios rekomenduojamos intratekalinės dozės, pasireiškė padidintas farmakologinis poveikis, pvz., ataksija, nistagmas, galvos svaigimas, stuporas, sąmonės pritemimas, raumenų spazmai, sumišimo būseną, sedacija, hipotenzija, afazija, kalbos sutrikimai, pykinimas ir vėmimas. Pasunkėjusio kvėpavimo indikacijų nebuvo. Daugumai prižiūrimų pacientų toks poveikis praeidavo per 24 valandas po vaistinio preparato vartojimo nutraukimo.

Gydymas

Pacientams, gavusiems per dideles dozes, būtina skirti įprastas medicinines palaikomąsias priemones, kol pranyks padidintas farmakologinis poveikis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – analgetikai, kiti analgetikai ir antipiretikai, ATC kodas – N02BG08.

Veikimo mechanizmas

Zikonotidas yra sintetinis ω-konopeptido, MVIIA, randamo jūrinio moliusko *Conus magus* nuoduose, analogas. Jis yra N tipo kalcio kanalų (NKK) blokatorius. NKK blokatoriai reguliuoja neurotransmiterių išsiskyrimą specifinėse neuronų populiacijose, atsakingose už skausmo perdavimą nugaros smegenyse. Prisijungęs prie šių neuroninių NKK, zikonotidas slopina potencialo valdomą kalcio srovę pirminėse nociceptinėse aferentinėse skaidulose, kurios pasibaigia nugaros smegenų užpakalinio rago paviršiniuose sluoksniuose. Savo ruožtu tai slopina jų vykdomą neurotransmiterių išsiskyrimą (tame tarpe ir substancijos P) ir todėl skausmo signalų perdavimą nugaros smegenyse.

Farmakodinaminis poveikis

Nors per sekančią vieną valandą po preparato skyrimo intratekaliniu būdu buvo stebimas statistiniai reikšmingas smegenų skysčio (SS) ekspozicijos (AUC , C_{max}) ir klinikinio atsako lygio ryšys ir reikiama koreliacija, tačiau tikslaus dozės-koncentracijos-atsako santykio nustatyta nebuvo. Daug pacientų, kurių organizmas atsako į terapiją, patiria beveik maksimalią analgeziją per kelias valandas po atitinkamos dozės gavimo. Tačiau maksimalus poveikis kai kuriems pacientams gali pasireikšti tik maždaug po 24 valandų. Atsižvelgiant į analgezijos ir nepageidaujamų reakcijų pasireiškimą skiriant panašias dozes, rekomenduojamas intervalas tarp dozių didinimo turėtų būti 48 valandos ar daugiau. Reikalui esant, dozė gali būti mažinama bet koku kiekiu (arba infuzija nutraukiama visai), siekiant pašalinti nepageidaujamą reakciją.

Spėjama, jog su SS ekspozicija gali būti susijusios nervų sistemos nepageidaujamos reakcijos: dažniausiai galvos svaigimas, pykinimas, nebūdinga eisena, tačiau aiškus ryšys nustatytas nebuvo.

Intratekalinės infuzijos metu pasireiškia maža plazmos ekspozicija, sąlygota mažų rekomenduojamų intratekalinės infuzijos kiekių ir santykinai greito klirensa plazmoje (žr. 5.2 skyrių). Todėl su sisteminė ekspozicija susiję farmakologiniai efektai turėtų būti minimalūs.

Atsaką sukeliančios paros dozės mediana yra maždaug 6,0 μg , o maždaug 75% pacientų, kurių organizmas atsako į terapiją, reikia $\leq 9,6 \mu\text{g}$ dozės per parą. Rimtų nepageidaujamų reakcijų sumažinimui rekomenduojama 21,6 μg maksimali paros dozė. Tačiau klinikiniai tyrimai parodė, kad pacientai, toleruojantys 21,6 μg dozes per parą, iš esmės toleruoja ir didesnes, iki 48,0 μg per parą dozes, kai jos pasiekiamos lėtai titruojant per 3-4 savaitių laikotarpį.

Nėra įrodymų, jog pacientams galėtų vystytis farmakologinis pripratimas prie zikonotido. Tačiau dėl duomenų stokos negalima atmesti pripratimo vystymosi galimybių. Jei reikiama zikonotido dozė nuolat didinama, o pagerėjimo ar nepageidaujamų reakcijų padidėjimo nėra, būtina patikrinti intratekalinio kateterio praeinamumą.

Literatūroje buvo nagrinėtas ribotas tyrimų skaičius naudojant alternatyvius dozavimo režimus, įskaitant mažesnių pradinių zikonotido dozių ir smūginės dozės vartojimą.

Nepertraukiamai vartojant mažesnes dozes būna mažiau nepageidaujamų reakcijų.

Smūginės dozės skyrimo tyrimai rodo, kad smūginė dozė gali būti naudinga nustatant pacientus, kuriems ilgalaikis zikonotido vartojimas gali būti naudingas, tačiau jis gali lemti daugiau nepageidaujamų reakcijų nei taikant nepertraukiamą infuziją.

Šie tyrimai rodo, kad alternatyvūs zikonotido skyrimo metodai yra galimi, tačiau dėl riboto pacientų skaičiaus šie rezultatai yra negalutiniai ir šiuo metu nėra pakankamai įrodymų, kad būtų galima pateikti galutines rekomendacijas dėl šių alternatyvių dozavimo režimų.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Buvo atlikti treji placebo kontroliuojami intratekalinio zikonotido tyrimai.

Dveji trumpalaikiai tyrimai, – studijos 95-001 (piktybinis skausmas) ir 96-002 (nepiktybinis skausmas), kuriuose dalyvavo 366 pacientai, parodė intratekalinio zikonotido veiksmingumą sunkių lėtinių skausmų gydymui. Veiksmingumas buvo vertinamas procentiniais pokyčiais vizualioje analoginėje skausmo įvertinimo skalėje (VASIS), kuri buvo naudojama kaip pirminio veiksmingumo rodiklis. Šie tyrimai buvo trumpalaikiai, atitinkamai 5 ir 6 dienų, juose buvo naudojamos didesnės dozės, kurios buvo staigiau didinamos, nei rekomenduojama 4.2 skyriuje.

Studijų 95-001 veiksmingumo rezultatai

Parametras	Pradinis gydymo paskyrimas		p vertė
	Zikonotidas (n = 71)	Placebas (n = 40)	
Vidutinis VASIS rodiklis gydymo pradžioje, mm (SP)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	
Vidutinis VASIS rodiklis pirminės titracijos pabaigoje, mm (SP)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	–
VASIS rodiklio pagerėjimas pirminės titracijos pabaigoje, % (SP)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Pacientai, kurių organizmas reagavo į gydymą ^a , n (%)	34 (47,9%)	7 (17,5%)	0,001
Dozė titracijos pabaigoje (µg/h)			
vidurkis	0,91		
mediana	0,60		
reikšmių sritis	0,074 – 9,36		

^aPacientais, kurių organizmas atsakė į gydymą, laikomi pacientai, kurie: 1) patyrė ≥ 30% VASIS rodiklio sumažėjimą, lyginant su rodikliu gydymo pradžioje; 2) kartu vartojo stabilias arba mažesnes opioidinių analgetikų dozes; ir 3) jei vartojo opiatų, nekeitė jų tipo nuo laikotarpio prieš infuziją. SP – standartinė paklaida.

Studijų 96-002 veiksmingumo rezultatai

Parametras	Pradinis gydymo paskyrimas		p vertė
	Zikonotidas (n = 169) ^b	Placebas (n = 86)	
Vidutinis VASIS rodiklis gydymo pradžioje, mm (SP)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	
Vidutinis VASIS rodiklis pirminės titracijos pabaigoje, mm (SP)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	–
VASIS rodiklio pagerėjimas pirminės titracijos pabaigoje, % (SP)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Pacientai, kurių organizmas atsakė į gydymą ^a , n (%)	57 (33,7%)	11 (12,8%)	< 0,001
Dozė titracijos pabaigoje (µg/h)			
vidurkis	1,02		
mediana	0,50		
reikšmių sritis	0,019 - 9,60		

^aPacientais, kurių organizmas atsakė į gydymą, laikomi pacientai, kurie: 1) patyrė ≥ 30% VASIS rodiklio sumažėjimą, lyginant su rodikliu gydymo pradžioje; 2) kartu vartojo stabilias arba mažesnes opioidinių analgetikų dozes; ir 3) jei vartojo opiatų, nekeitė jų tipo nuo laikotarpio prieš infuziją.

^b164 pacientai pateikė VASIS rodiklius zikonotidui titracijos pabaigoje.

SP – standartinė paklaida.

95-001 tyrimuose (piktybinis skausmas) ir 96-002 tyrimuose (nepiktybinis skausmas) dalyvavo įvairios etiologijos skausmus kenčiantys pacientai: kaulų skausmus (n = 38), dažniausiai susijusius su metastazėmis kauluose (n = 34), mielopatija (n = 38), pusei jų buvo pažeistos nugaros smegenys su paralyžiumi (n = 19), neuropatija (n = 79), radikulopatija (n = 24); spinalinius skausmus (n = 91), dažniausiai susijusius su nepavykusia nugaros chirurgine operacija (n = 82) ir kitos etiologijos

skausmus (n = 82). Kai kurie pacientai kentė daugiau nei vienos priežasties skausmus. Intratekalinio zikonotido veiksmingumas visose grupėse buvo akivaizdus.

301 tyrimai (n = 220) truko ilgiau (21 dieną), juose buvo vartojamos mažesnės intratekalinio zikonotido dozės ir atsargiau vykdomas didinamasis titravimas. Tyrimuose dalyvavo mažiausiai gydymui pasiduodantys trijų studijų pacientai. Visiems 301 tyrimų pacientams intratekalinis gydymas analgetikų deriniais nebuvo veiksmingas, o jų gydytojai manė, jog 97% šių pacientų šiuo metu naudojami gydymo būdai nepadeda. Dauguma jų kentė spiralinius skausmus (n = 134), ypač dėl nepavykusios nugaros chirurginės operacijos (n = 110); mažesnė dalis sirgo neuropatija (n = 36). Tik penkeri kentė piktybinius skausmus. Pirminis kriterijus buvo procentiniai VASIS rodiklio pakitimai. Intratekalinio zikonotido veiksmingumas 301 tyrimuose buvo mažesnis, nei pirmuose dvejuose trumpalaikiuose tyrimuose. Taip pat buvo mažiau ir silpnesnių nepageidaujamų reakcijų.

Studijų 301 veiksmingumo rezultatai

Parametras	Pradinis gydymo paskyrimas		p vertė
	Zikonotidas (n = 112)	Placebas (n = 108)	
Vidutinis VASIS rodiklis gydymo pradžioje, mm (SP)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Vidutinis VASIS rodiklis pirminės titracijos pabaigoje, mm (SP)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	–
VASIS rodiklio pagerėjimas pirminės titracijos pabaigoje, % (SP)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Pacientai, kurių organizmas atsakė į gydymą ^a , n (%)	18 (16,1%)	13 (12,0%)	0,390
Dozė titracijos pabaigoje (µg/h)			
vidurkis	0,29		
mediana	0,25		
reikšmių sritis	0,0 – 0,80		

^aPacientais, kurių organizmas atsakė į gydymą, laikomi pacientai, kurie patyrė ≥ 30% VASIS rodiklio sumažėjimą, lyginant su rodikliu gydymo pradžioje.

SP – standartinė paklaida.

Kombinuotosios studijos su intratekaliniu morfinu

201 ir 202 klinikiniai tyrimai parodė, kad intratekalinio zikonotido derinys su intratekaliniu morfinu tam tikrą laikotarpį gali efektyviai malšinti skausmą ir sumažinti sisteminių opiatų vartojimą pacientams, kurių skausmą nepakankamai kontroliavo jų maksimali toleruojama intratekalinio zikonotido dozė (mediana 8,7 µg per parą, vidutinė 25,7 µg per parą – 201 tyrimai 201) arba vien tik intratekalinis morfinas (202 tyrimai). Intratekalų zikonotidą skiriant papildomai su stabiliomis intratekalinio morfino dozėmis, kaip ir pradedant intratekalinio zikonotido monoterapiją, gali pasireikšti psichozinių nepageidaujamų reakcijų (pvz., haliucinacijų, paranoidinių reakcijų); sustiprėjus nepageidaujamoms reakcijoms gydymą gali prireikti nutraukti. (žr. 4.5 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Zikonotido farmakokinetika smegenų skystyje (SS) buvo tiriama po vienos valandos intratekalinių 1 - 10 µg zikonotido infuzijų pacientams, jaučiantiems lėtinius skausmus. Taip pat buvo tiriama farmakokinetika plazmoje po intraveninių dozių (0,3 – 10 µg/kg/24 h). Toliau pateikta intratekalinio ir intraveninio vartojimo farmakokinetinių duomenų suvestinė.

Zikonotido farmakokinetika SS ir plazmoje [vidurkis \pm SP (mediana)]

Vartojimo būdas	Biologinis skystis	Pacientų kiekis	KL (ml/min.)	Vd (ml)	$t_{1/2}$ (h)
Intratekalinis	SS	23	$0,38 \pm 0,56$ (0,26)	155 ± 263 (99)	$4,6 \pm 0,9$ (4,5)
Intraveninis	Plazma	21	270 ± 44 (260)	$30\,460 \pm 6\,366$ (29\,320)	$1,3 \pm 0,3$ (1,3)

KL = klirensas; Vd = pasiskirstymo tūris; $t_{1/2}$ = pusinės eliminacijos periodas

Absorbcija

Po vienos valandos intratekalinio vartojimo (1 – 10 μ g), ir kaupiamoji ekspozicija (AUC; reikšmių sritis: 83,6 – 608 ng/h/ml), ir maksimalioji ekspozicija (C_{max} ; reikšmių sritis: 16,4 - 132 ng/ml) įvairavo ir buvo priklausomos nuo dozės, tačiau atrodė tik apytiksliai proporcingos dozei. Koncentracija plazmoje po nuolatinių (≥ 48 h) intratekalinių infuzijų ($\leq 21,6$ μ g per parą) atrodė santykinai maža ir paprastai nenustatoma (pvz., apie 80% plazmos pavyzdžių, paimtų iš skausmus jaučiančių pacientų, nerasta kiekybiniai įvertinamo vaistinio preparato kiekio; $< 0,04$ ng/ml). Po ilgalaikio intratekalinio vartojimo (iki 9 mėnesių) nepastebėta zikonotido kaupimosi plazmoje.

Pasiskirstymas

Zikonotido pasiskirstymo tūrio smegenų skystyje (Vd: 99 ml) medianos vertė yra tarp nugaros SS kiekio (apie 75 ml) ir viso SS kiekio (apie 130 ml). Atrodo, jog daugiausia zikonotido pasiskirsto SS, iki patenka į sisteminę kraujotaką. Patekęs į sisteminę kraujotaką, zikonotidas, atrodo, remiantis maždaug 30 l plazmos pasiskirstymo tūriu, pasiskirsto plačiau ir tik maždaug 53% jungiasi (nespecifiškai) su žmogaus plazmos proteinais.

Biotransformacija

Zikonotidas yra peptidas, kurį sudaro 25 natūraliai randamos L konfigūracijos amino rūgštys. Neatrodė, kad jis būtų pastebimai metabolizuojamas SS. Tikėtina, jog į sisteminę kraujotaką patekusį zikonotidą pirmiausia skaido įvairios daugumoje organų (pvz., inkstuose, kepenyse, plaučiuose, raumenyse ir kt.) esančios peptidazės/proteazės. Taip preparatas suskaidomas į peptidinius fragmentus ir jo atskiras sudedamąsias dalis – laisvas amino rūgštis. Manoma, kad susidariusias laisvas amino rūgštis perima ląstelių transportinės sistemos ir jos dalyvauja normaliaame tarpiniame metabolizme arba kaip substratas naudojamos sudėtiniuose biosintezės procesuose. Dėl šių peptidazių didelio paplitimo nėra tikėtina, kad kepenų ar inkstų veiklos sutrikimai gali paveikti zikonotido sisteminį klirensą. Įvairių galimų proteolitinių skilimo produktų biologinis aktyvumas nebuvo nustatytas. Nėra tikėtina, kad zikonotido skilimo produktai pasižymėtų ryškiu biologiniu aktyvumu, nes nustatyta, jog iš atskirų peptidinių grandinių sudarytų peptidų jungimosi afinitetas N tipo potencialo valdomiems kalcio kanalams yra keliais laipsniais žemesnis nei pradinio junginio (zikonotido).

Eliminacija

Vidutinis zikonotido KL (0,38 ml/min.) maždaug atitinka suaugusio žmogaus SS apykaitos greitį (0,3 – 0,4 ml/min.) Taigi, zikonotidas daugiausia turėtų būti šalinamas iš SS (vidutinis $t_{1/2} = 4,6$ h) su tūrine smegenų skysčio tėkme iš CNS per voratinklinį dangalą, iš kur jis patenka į sisteminę kraujotaką. Dėl mažų intratekalinės infuzijos kiekių ir santykinai greito klirenso plazmoje, po zikonotido skyrimo intratekaliai, plazmoje randamos tik labai mažos cirkuliuojančio preparato koncentracijos. Vidutinis pusinės eliminacijos iš plazmos periodas ($t_{1/2}$) yra 1,3 h. Zikonotidas yra palyginti mažos molekulinės masės peptidas (MM = 2 639). Jį filtruoja inkstų glomerulas, tačiau po intratekalinės infuzijos žmogaus šlapime randami tik minimalūs zikonotido kiekiai ($< 1\%$). Tai sąlygoja greita beveik visos išfiltruotos veikliosios medžiagos endocitozė ir tolesnis grąžinimas atgal į sisteminę kraujotaką.

Inkštų ir kepenų sutrikimai

Nebuvo atlikta oficialių tyrimų, įvertinančių inkštų ar kepenų veiklos sutrikimo įtaką, tačiau kadangi peptidazių yra daugelyje organų, nėra tikėtina, jog sutrikusi inkštų ar kepenų veikla galėtų žymiai paveikti zikonotido sisteminę ekspoziciją.

Kitos ypatingos populiacijos

Nors duomenų nedaug, rasė, kūno masė, ūgis, lytis ar amžius akivaizdžios įtakos zikonotido SS ekspozicijai, skiriant intratekaliai, neturi.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijanti maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža.

Subchroniniuose nuolatinų intratekalinių infuzijų tyrimuose su žiurkėmis ir šunimis poveikis elgsenai pasireiškė skiriant ≥ 8 kartus didesnes dozes nei maksimali rekomenduojama 21,6 μg per parą (mg/kg pagrindu) klinikinė intratekalinė infuzijos dozė. Šis poveikis pasireiškė dėl perdėto zikonotido farmakologinio poveikio, o ne dėl neurotoksinio pažeidimo ar toksinio poveikio tiksliniams organams. Buvo pastebėta laikinų ir grįžtamų neurologinių poveikių, kuriuos sudarė tremorai, nekoordinuoti judesiai ir padidėjęs ar sumažėjęs aktyvumas.

Nuolatinio N tipo kalcio kanalų blokavimo ilgalaikių pasekmių neuronų veiklai bandomiesiems gyvūnams nenustatyta. Neurologinių signalų perdavimo tyrimų su gyvūnais neatlikta. Zikonotidas nesukėlė bakterijų genų mutacijų ir genotoksinis poveikis nepasireiškė. Zikonotido galimo kancerogeniškumo chroninių tyrimų su gyvūnais neatlikta. Tačiau zikonotidas nesukėlė Sirijos žiurkėno embriono (SŽE) ląstelių transformacijos bandyme *in vitro* ir nepadidino ląstelių vešėjimo (pirminių neoplazminių pažeidimų formavimosi) ar apoptozės po subchroninės intratekalinės ekspozicijos šunų organizme.

Žiurkių vaisingumo tyrimuose nepastebėta poveikio patinams. Patelių organizme, nors nustatytas geltonkūnių (*corpus luteum*) sumažėjimas, buvo rasta implantacijos atvejų bei gyvybingų embrionų. Skiriant dozes, nuo kurių sisteminė ekspozicija buvo iki 2 300 kartų didesnė nei maksimali ekspozicija žmogaus organizme vartojant preparatą intratekaliai, nebuvo pastebėta įtakos žiurkių patelių dauginimosi funkcijai ar jauniklių vystymuisi po gimimo.

Žiurkėms ir triušiams zikonotidas teratogeninio poveikio nesukėlė, kai ekspozicija plazmoje > 100 kartų didesnė nei maksimali ekspozicija žmogaus organizme.

Remiantis šiais rezultatais, didelio pavojaus žmonėms preparatas nekelia, nes tokį poveikį žiurkėms ir triušiams sukėlė santykinai didelė sisteminė ekspozicija.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Metioninas
Natrio chloridas
Injekcinis vanduo
Vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliavimo priemonė)
Natrio hidroksidas (pH reguliavimo priemonė)

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai

Tinkamumo laikas vartojimo metu (praskiesto vaistinio preparato)

Cheminis ir fizikinis preparato stabilumas vartojimo metu išlieka 60 dienų, kai temperatūra 37°C.

Jei preparatas skiedžiamas, mikrobiologiniam saugumui užtikrinti jis turi būti nedelsiant perpilamas į infuzijos siurbį. Jei skiedinys nepanaudojamas iškart, už paruošto vartojimui skiedinio laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Paruoštas skiedinys paprastai neturėtų būti laikomas ilgiau nei 24 valandas, kai temperatūra 2°C – 8°C, jeigu skiedimas nebuvo vykdomas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stikliniai flakonai su butilo gumos kamščiais, padengtais fluorintu polimeru.

Kiekviename flakone yra 20 ml infuzinio tirpalo.

Po vieną flakoną dėžutėje.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Jei reikia skiedinio, prieš vartojimą Prialt skieskite aseptinėmis sąlygomis injekcijoms skirtu 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido tirpalu be konservantų. Infuzijos siurblyje esančiame tirpale zikonotido koncentracija turi būti ne mažesnė nei 5 µg/ml, jei naudojamas išorinis siurblys, ir 25 µg/ml, jei naudojamas vidinis siurblys.

Ruošdami vartojimui infuzinį tirpalą ir atlikdami kitus darbus su juo bei pripildydami siurbį laikykitės griežtų aseptikos reikalavimų. Pacientas ir sveikatos apsaugos darbuotojas turi mokėti dirbti su išorinėmis ir vidinėmis infuzijos sistemomis ir žinoti, jog būtina imtis priemonių prieš užkrėtimą.

Specialiąsias siurblio naudojimo nuorodas pateikia gamintojas.

Nustatyta, kad Prialt cheminiu ir fizikiniu požiūriu suderinamas su implantuojamu „Synchromed“ siurbliu ir išoriniu „CADD–Micro“ siurbliu, kai preparato koncentracija atitinka aukščiau nurodytąją. Naudojant „Synchromed“ siurbį, kuris nebuvo anksčiau naudotas su vaistiniais preparatais, preparato cheminis ir fizikinis stabilumas vartojimo metu išlieka 14 dienų, kai temperatūra 37°C. Todėl pirminis užpildas turi būti keičiamas po 14 dienų.

Naudojant „Synchromed“ siurbį, kuris buvo anksčiau naudotas su vaistiniais preparatais, Prialt cheminis ir fizikinis stabilumas vartojimo metu išlieka 60 dienų, kai temperatūra 37 °C. Naudojant „CADD–Micro“ siurbį, preparatas išliko atsparus 21 dieną kambario temperatūroje.

Techniniai duomenys pateikiami tik informacijai, jie neturi riboti sveikatos priežiūros specialistų pasirinkimo. Prialt švirkštimui reikia naudoti siurblius su CE ženklu, kurių techninės charakteristikos atitinka siurblių „Synchromed“ ir „CADD–Micro“ duomenis.

Jei siurbliai buvo naudojami su kitais vaistiniais preparatais, prieš pripildydami Prialt, praskalaukite juos tris kartus injekcijoms skirtu 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido tirpalu (be konservantų). Stenkitės, kad į siurblio rezervuarą ar kasetę patektų kuo mažiau oro, nes deguonis gali suskaidyti zikonotidą.

Prieš pradėdami terapiją, praskalaukite vidinį siurblių tris kartus 2 mililitrais 25 µg/ml koncentracijos Prialt. Siurblių naudojant pirmą kartą, Prialt gali būti mažesnės koncentracijos dėl įsisiurbimo į aparato paviršius ir (arba) pasklidimo kitose aparato ertmėse. Dėl to pirmą kartą panaudojus Prialt, po 14 dienų reikia rezervuarą ištuštinti ir pripildyti iš naujo. Po to siurblių reikia ištuštinti ir pripildyti iš naujo kas 60 dienų.

Prieš Prialt vartojimą apžiūrėkite, ar jame nėra matomų dalelių, ar nepakitusi spalva. Pastebėjus, kad pakitusi tirpalo spalva, jis drumstas ar jame matoma dalelių, tirpalo vartoti negalima.

Vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/04/302/004 – 20 ml infuzinis tirpalas

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2005 m. vasario 21 d.

Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta 2014 m. rugsėjo 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Prialt 100 mikrogramų/ml infuzinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename ml tirpalo yra 100 µg zikonotido (acetato pavidalu).

Kiekviename 1 ml flakone yra 100 µg zikonotido (acetato pavidalu).

Kiekviename 2 ml flakone yra 200 µg zikonotido (acetato pavidalu).

Kiekviename 5 ml flakone yra 500 µg zikonotido (acetato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinis tirpalas (infuzija).

Skaidrus bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Zikonotidas skirtas stiprių lėtinių skausmų gydymui suaugusiems, kuriems reikalinga nugaros smegenų dangalo vidaus (intratekalinė) analgezija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą zikonotidu gali vykdyti tik terapeutas, turintis intratekalinių vaistinių preparatų skyrimo patirties.

Dozavimas

Suaugusieji (įskaitant senyvus pacientus ≥ 65 metų)

Zikonotidas pradedamas vartoti 2,4 µg dozėmis per parą ir titruojamas remiantis individualiais paciento duomenimis, priklausomai nuo sukeltos pacientui analgezijos ir nepageidaujamų reakcijų. Dozės pacientams titruojamos pridedant po $\leq 2,4$ µg per parą iki pasiekiamas maksimali 21,6 µg paros dozė. Minimalus intervalas tarp dozės padidinimo yra 24 val.; rekomenduojamas intervalas, saugumo sumetimais, yra 48 valandos ar daugiau. Reikalui esant, dozė gali būti mažinama bet koku kiekiu (arba infuzija nutraukiama visai), siekiant pašalinti nepageidaujamą reakciją. Maždaug 75% pacientų, kurių atsakas į gydymą patenkinamas, reikia $\leq 9,6$ µg dozės per parą.

Inkstų sutrikimas

Nėra atlikta tyrimų su pacientais, kurių sutrikusi inkstų veikla. Pacientams, turintiems inkstų veiklos sutrikimų, zikonotidą skirti reikia atsargiai.

Kepenų sutrikimas

Nėra atlikta tyrimų su pacientais, turinčiais kepenų veiklos sutrikimų. Pacientams, turintiems kepenų veiklos sutrikimų, zikonotidas skiriamas atsargiai.

Vaikų populiacija

Zikonotido saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų neištirti.

Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Leisti į povoratinklinę ertmę.

Zikonotidas turi būti leidžiamas nuolatinės infuzijos per intratekalinį kateterį būdu, naudojant išorinį ar viduje implantuotą mechaninį infuzijos siurblį, galintį užtikrinti tikslų infuzijos kiekį. Kadangi antrinio meningito pavojus padidėja dėl ilgalaikio intratekalinės ertmės kateterizavimo išorine kateterių infuzijos sistema, ilgalaikiam zikonotido leidimui patartina naudoti vidines sistemas (žr. 4.4 skyrių). Išorinę kateterių sistemą galima naudoti tik kai neįmanoma implantuoti vidinės sistemos.

Kai reikia mažų zikonotido dozių, pvz., tik pradėjus titraciją, prieš naudojimą zikonotidą reikia atskiesti injekcijoms skirtu 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido tirpalu be konservantų.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su intratekaline chemoterapija (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Ilgalaikis vartojimas

Ilgalaikiuose atviruose klinikiniuose tyrimuose buvo tiriamas zikonotido veiksmingumas ir saugumas, tačiau nebuvo atlikta ilgesnių nei 3 savaitės kontroliuojamų tyrimų (žr. 5.1 skyrių). Negalima atmesti ilgalaikio lokalaus toksinio poveikio nugaros smegenims galimybės ir ikiklinikinių duomenų apie tai nėra pakankamai (žr. 5.3 skyrių). Todėl ilgą laiką šiuo vaistu turi būti gydoma atsargiai.

Infekcijos rizika

Skiriant vaistinius preparatus intratekaliniu būdu, kyla potencialiai sunkių infekcijų grėsmė, pvz., meningito, kuris gali būti pavojingas gyvybei. Meningitas, sukeltas organizmų, patekusių per kateterio traktą ar dėl netyčinio užkrėtimo per infuzijos sistemą, yra žinoma intratekalinio vaistinių preparatų vartojimo komplikacija, ypač naudojant išorines sistemas.

Pacientai ir juos gydantys gydytojai turi atidžiai stebėti, ar nepasireiškia būdingi meningito požymiai ir simptomai.

Nėra nustatyta optimali kateterio galo patalpinimo intratekalinėje ertmėje vieta. Kateterio galą įtvirtinus žemiau, pvz. juosmens srityje, gali sumažėti su zikonotido vartojimu susijusių neurologinių nepageidaujamų reakcijų. Todėl būtina kruopščiai nustatyti kateterio galo patalpinimo vietą, kad būtų užtikrinta reikiama spinalinių nocicepcinių segmentų prieiga, o smegenyse susidarytų mažesnės vaistinio preparato koncentracijos.

Tik labai nedaug pacientų buvo skirta sisteminė chemoterapija kartu su intratekaliniu zikonotidu. Pacientams, kurie gydomi sistetine chemoterapija, zikonotidą skirti reikia atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Kreatino kinazės padidėjimas

Intratekalinį zikonotidą vartojantiems pacientams dažnai pasireiškia paprastai besimptomis kreatino kinazės padidėjimas. Progresuojantis kreatino kinazės padidėjimas pasireiškia retai. Tačiau patartina stebėti kreatino kinazės kiekį. Progresuojančio ar klinikiniai reikšmingo padidėjimo atveju su miopatijos ar rabdomiolizės klinikiniais požymiais būtina apsvarstyti zikonotido terapijos nutraukimo būtinumą.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Klinikinių tyrimų metu nebuvo pastebėta padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant anafilaksiją, o intratekaliniu būdu skiriamo zikonotido imunogeniškumas turėtų būti mažas. Tačiau negalima atmesti sunkių alerginių reakcijų pasireiškimo galimybes; gauta savanoriškų pranešimų apie anafilaksines reakcijas.

Kognityvinės ir neuropsichinės nepageidaujamos reakcijos

Zikonotidu gydomiems pacientams dažnai pasireiškia kognityvinės ir neuropsichinės nepageidaujamos reakcijos, dažniausiai sumišimo jausmas. Kognityvinių funkcijų sutrikimai dažnai stebimi po kelių gydymo savaičių. Yra pranešimų apie zikonotidu gydytiems pacientams pasireiškiančius ūminius psichikos sutrikimus: haliucinacijas, paranooidines reakcijas, priešišumą, agresyvumą, delyrą, psichozę ir maniakines reakcijas. Išsivysčius kognityvinių funkcijų sutrikimams ir neuropsichinėms nepageidaujamoms reakcijoms, būtina sumažinti zikonotido dozę ar nutraukti gydymą, taip pat reikia apsvarstyti kitas galimas šias būsenas sukeliančias priežastis. Kognityvinės funkcijos paprastai atsistato per 1 – 4 savaites po vaistinio preparato vartojimo nutraukimo, tačiau kai kuriais atvejais sutrikimai gali išlikti. Prieš pradėdant vartoti intratekalinį zikonotidą ir paskui, rekomenduojama atlikti neuropsichiatrinių pacientų įvertinimą.

Pacientai, kenčiantys nuo stiprių lėtinių skausmų, dažniau nusižudo ar bando nusižudyti nei kita populiacija. Zikonotidas turintiems polinkį pacientams gali sukelti ar sustiprinti depresiją bei savižudybės pavojų.

Centrinės nervų sistemos (CNS) slopinimas

Yra pacientų, kuriems vartojant zikonotidą, yra buvę sąmonės pritemimo atvejų. Paprastai pacientas išlieka sąmoningas ir kvėpavimas nepasunkėja. Būsena gali praeiti savaime, tačiau iki ji praeis zikonotido skyrimą reikia nutraukti. Tokiems pacientams pakartotinai skirti zikonotidą nerekomenduojama. Taip pat reiktų apsvarstyti kartu vartojamų CNS slopinančių vaistų nutraukimo galimybę, nes šie medikamentai gali mažinti budrumo lygį papildomai.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Specialių klinikinių vaistinių preparatų sąveikos su zikonotidu tyrimų neatlikta. Tačiau dėl žemos zikonotido koncentracijos plazmoje, visur esančių peptidazių vykdomo metabolizmo ir santykinai mažo junglumo su plazmos baltymais (žr. 5.2 skyrių), metabolizmo pagrindo ar išstūmimo iš jungties su plazmos baltymais sąveikos tarp zikonotido ir kitų vaistinių preparatų mažai tikėtinos.

Nėra klinikinių duomenų apie intratekalinės chemoterapijos ir intratekalinio zikonotido sąveiką. Zikonotido negalima vartoti kartu su intratekaline chemoterapija (žr. 4.3 skyrių).

Tik labai nedaug pacientų buvo skirta sisteminė chemoterapija kartu su intratekaliniu zikonotidu. Pacientams, kurie gydomi sistetine chemoterapija, zikonotidą skirti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Specifinės peptidazes/proteazes veikiančių vaistinių preparatų įtaka zikonotido ekspozicijai plazmoje nėra tikėtina. Remiantis labai nedaugeliu klinikinių tyrimų, ir angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (pvz., benazeprilis, lizinoprilis ir moeksiprilis), ir ŽIV proteazės inhibitoriai (pvz., ritonaviras, sakvinaviras, indinaviras) neturi akivaizdaus poveikio zikonotido ekspozicijai plazmoje.

Zikonotidas nesąveikauja su opiatų receptoriais. Jeigu pradėjus gydymą zikonotidu opiatų terapija nutraukiama, tai turi būti atliekama palaipsniui. Pacientams, kuriems nutraukiama intratekalinių opiatų terapija, šių opiatų infuzijos dozė turi būti palaipsniui mažinama kelias savaites ir pakeičiama farmakologiniai lygiaverte oralinių opiatų doze. Intratekalinio zikonotido terapiją galima skirti papildomai su stabiliais intratekalinio morfino dozėmis (žr. 5.1 skyrių), tačiau tokiu atveju būtina pacientą atidžiai stebėti, nes 202 tyrimuose, nepaisant mažos zikonotido dozės, pasireiškė daug neuropsichinių nepageidaujamų reakcijų (sumišimas/neįprastas mąstymas, paranojinės reakcijos ir haliucinacijos bei nebūdinga eisena); kai kurios reakcijos buvo sunkios. Intratekalinį zikonotidą skiriant su intratekaliniu morfinu taip pat buvo pastebėta vėmimo ir anoreksijos bei periferinės edemos atvejų. Intratekalinio morfino skyrimas papildomai su stabiliais intratekalinio zikonotido dozėmis buvo geriau toleruojamas (pranešta apie niežulį) (žr. 5.1 skyrių).

Skiriant zikonotidą kartu su sisteminiu baklofenu, klonidinu, bupivakainu ar propofoliu buvo pastebėta daugiau somnolencijos atvejų, todėl kol kas kartu vartoti šiuos preparatus nerekomenduojama.

Nėra klinikinių duomenų apie dalinių opioidų agonistų (pvz., buprenorfino) vartojimą kartu su zikonotidu.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie zikonotido vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Zikonotido nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar zikonotidas ar jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną.

Pavojaus žindomiems naujagimiams/kūdikiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo zikonotidu.

Vaisingumas

Specifinių zikonotido vartojimo žmonėms tyrimų, skirtų poveikiui vaisingumui įvertinti, neatlikta. Poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui tyrimas neparodė jokio poveikio patinams, tačiau patelėms nustatytas geltonkūnio kiekio, implantacijos vietų ir gyvų embrionų skaičiaus sumažėjimas (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Zikonotidas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai.

Zikonotidas gali sukelti sumišimą, somnolenciją ir kitas neurologines nepageidaujamas reakcijas, todėl pacientams būtina patarti vartojimo metu nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Nuolatinės intratekalinės infuzijos būdu skiriamo zikonotido saugumas buvo vertinamas ūminio ir lėtinio skausmo tyrimuose, kuriuose dalyvavo daugiau nei 1 400 pacientų. Gydomo trukmė įvairavo nuo vienos valandos boliuso infuzijos iki nuolatinio vartojimo daugiau nei 6 metus. Vidutinis ekspozicijos laikas buvo 43 paros. Infuzijos dozės dydis įvairavo nuo 0,03 iki 912 µg per parą, kai vidutinis baigiamosios dozės dydis siekė 7,2 µg per parą.

Klinikinių tyrimų metu 88% pacientų pasireiškė nepageidaujamos reakcijos. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, nustatytos ilgalaikių klinikinių tyrimų metu: galvos svaigimas (42%), pykinimas (30%), nistagmas (23%), sumišimo būseną (25%), nebūdinga eisena (16%), atminties sutrikimai (13%), neryškus matymas (14%), galvos skausmai (12%), astenija (13%), vėmimas (11%) ir somnolencija (10%). Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo silpnos arba vidutinio stiprumo ir po kurio laiko praeidavo.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Jei nenurodyta kitaip, lentelėje pateiktas intratekalinių zikonotido klinikinių tyrimų (ilgalaikio ir trumpalaikio vartojimo) metu pastebėtų nepageidaujamų reakcijų dažnis. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio dažnio tvarka.

Labai dažni ($\geq 1/10$).

Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$).

Nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$).

Reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$).

Labai reti ($< 1/10\,000$).

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Organų sistemos klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos			sepsis, meningitas	
Imuninės sistemos sutrikimai				anafilaksinė reakcija ^a
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		apetito sumažėjimas, anoreksija		
Psichikos sutrikimai	sumišimo būseną	nerimas, klausos haliucinacijos, nemiga, ažitacija, dezorientacija, haliucinacijos, regos haliucinacijos, depresija, paranoja, irzlumas, depresijos pasunkėjimas, nervingumas, polinkis į afekto būseną,	delyras, psichoziniai sutrikimai, mintys apie savižudybę, bandymas nusižudyti, minčių blokavimas, pataloginiai sapnai, agresyvumas	

Organų sistemos klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
		psichinės būsenos pakitimai, nerimo padidėjimas, sumišimo padidėjimas		

Organų sistemos klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	galvos svaigimas, nistagmas, atminties sutrikimai, galvos skausmas, somnolencija	dizartrijs, amnezija, disgeuzija, tremoras, pusiausvyros sutrikimai, ataksija, afazija, deginimo pojūtis, sedacija, parestezija, hipoestezija, dėmesio sutrikimai, kalbos sutrikimai, arefleksija, koordinacijos sutrikimai, nuo kūno padėties priklausomas galvos svaigimas, kognityviniai sutrikimai, hiperestezija, hiporefleksija, ageuzija, sąmonės pritemimas, dizestezija, parosmija, psichikos sutrikimai	minčių padrikumas, sąmonės praradimas, koma, stuporas, konvulsijos, cerebrovaskulinė komplikacija, encefalopatija	
Akių sutrikimai	neryškus matymas	vaizdo dvejinimasis, regos sutrikimai, šviesos baimė		
Ausų ir labirintų sutrikimai		vertigo, tinitas		
Širdies sutrikimai			prieširdžių virpėjimas	
Kraujagyslių sutrikimai		ortostatinė hipotenzija, hipotenzija		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Dusulys	nepakankamas kvėpavimas	

Organų sistemos klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
Virškinimo trakto sutrikimai	pykinimas, vėmimas	diarėja, burnos džiovimas, vidurių užkietėjimas, pykinimo padidėjimas, skausmas pilvo viršuje	virškinimo sutrikimai	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		niežėjimas, prakaitavimo padidėjimas	bėrimas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		galūnių skausmai, raumenų skausmai, raumenų spazmai, raumenų mėšlungis, raumenų nusilpimas, artralgija, periferinis tinimas	rabdomiolizė, miozitas, nugaros skausmai, raumenų tikas, sprando skausmas	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		šlapimo susilaukymas, apsunkinta šlapinimosi pradžia, dizurija, šlapimo nelaikymas	ūminis inkstų veiklos nepakankamumas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	nebūdinga eisena, astenija	nuovargis, karščiavimas, letargija, periferinė edema, sąstingis, griuvinėjimas, krūtinės skausmai, šalčio pojūtis, skausmai, nervingumo pojūtis, skausmų padidėjimas	vaikščiojimo sunkumai	
Tyrimai		padidėjęs kreatinofosfokinazės kiekis kraujyje, sumažėjęs	elektrokardiogramos anomalijos, padidėjęs aspartataminotransferazės	

Organų sistemos klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
		svoris	razės kiekis, padidėjęs kreatinfosfokinazės MM kiekis kraujyje, padidėjusi kūno temperatūra	

a. Remiantis savanoriškais pranešimais

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Meningitas

Leidžiant vaistinius preparatus į povoratinklinę ertmę, yra galimų sunkių infekcijų, pvz., meningito, kurios gali būti pavojingos gyvybei, rizika. Pacientai ir gydytojai turi atidžiai stebėti, ar nepasireiškia tipinių meningito simptomų ir požymių (žr. 4.4 skyrių).

Padidėjęs kreatinfosfokinazės kiekis

Kreatinfosfokinazės kiekio padidėjimas paprastai buvo besimptomis. Kreatinfosfokinazę rekomenduojama stebėti. Pastebėjus progresuojantį arba reikšmingą kreatinfosfokinazės kiekio padidėjimą kartu su klinikiniais miopatijos ar rabdomiolizės požymiais, reikia apsvarstyti zikonotido vartojimo nutraukimo galimybę (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamos reakcijos CNS

Zikonotidu gydomiems pacientams dažnai pasireiškia kognityvinės ir neuropsichinės nepageidaujamos reakcijos. Kognityvinių funkcijų sutrikimai paprastai pasireiškia po kelių gydymo savaitių. Yra pranešimų apie zikonotidu gydytiems pacientams pasireiškiančius ūminius psichikos sutrikimus, pvz., haliucinacijas, paranoidines reakcijas, priešišumą, agresyvumą, delyrą, psichozę ir maniakines reakcijas. Atsiradus kognityvinių funkcijų sutrikimų arba neuropsichinių nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų, reikia sumažinti zikonotido dozę arba nutraukti gydymą, taip pat reikia apsvarstyti kitas galimas šias būkles sukeliančias priežastis. Zikonotido sukeltas poveikis kognityvinėms funkcijoms paprastai praeina per 1–4 savaites po vaistinio preparato vartojimo nutraukimo, tačiau kai kuriais atvejais sutrikimai gali išlikti. Prieš pradėdant vartoti intratekalinį zikonotidą ir paskui, rekomenduojama atlikti neuropsichiatrinį pacientų įvertinimą (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Intraveninių infuzijų tyrimuose sveiki savanoriai vyrai gaudavo zikonotidą dozėmis iki 70 000 µg per parą, t.y. 3 200 kartų daugiau už maksimalią rekomenduojamą intratekalinės infuzijos dozę. Beveik visiems didelės intraveninės dozės gavusiems asmenims pasireiškė ortostatinė hipotenzija.

Maksimali rekomenduojama intratekalinė dozė yra 21,6 µg per parą. Maksimali numatyta intratekalinio zikonotido dozė klinikinių tyrimų metu buvo 912 µg per parą, kuri pasiekama didinamai titruojant per 7 dienas.

Simptomai

Vienų klinikinių tyrimų metu vėžiu sergančiam vyrui atsitiktinai buvo skirta per didelė intratekalinio zikonotido dozė 744 µg per 24 valandų laikotarpį (31 µg/h). Skausmui sumažėjus nuo 82 iki 2,5 mm pagal vizualią analoginę skausmo įvertinimo skalę (VASIS), gydymas buvo tęsiamas skiriant numatytą dozę. Kai kuriems pacientams, kuriems teko didesnės nei maksimalios rekomenduojamos intratekalinės dozės, pasireiškė padidintas farmakologinis poveikis, pvz., ataksija, nistagmas, galvos svaigimas, stuporas, sąmonės pritemimas, raumenų spazmai, sumišimo būseną, sedacija, hipotenzija, afazija, kalbos sutrikimai, pykinimas ir vėmimas. Pasunkėjusio kvėpavimo indikacijų nebuvo. Daugumai prižiūrimų pacientų toks poveikis praeidavo per 24 valandas po vaistinio preparato vartojimo nutraukimo.

Gydymas

Pacientams, gavusiems per dideles dozes, būtina skirti įprastas medicininės palaikomojo priemonės, kol pranyks padidintas farmakologinis poveikis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - analgetikai, kiti analgetikai ir antipiretikai, ATC kodas - N02BG08.

Veikimo mechanizmas

Zikonotidas yra sintetinis ω-konoceptido, MVIIA, randamo jūrinio moliusko *Conus magus* nuoduose, analogas. Jis yra N tipo kalcio kanalų (NKK) blokatorius. NKK blokatoriai reguliuoja neurotransmiterių išsiskyrimą specifinėse neuronų populiacijose, atsakingose už skausmo perdavimą nugaros smegenyse. Prisijungęs prie šių neuroninių NKK, zikonotidas slopina potencialo valdomą kalcio srovę pirminėse nociceptinėse aferentinėse skaidulose, kurios pasibaigia nugaros smegenų užpakalinio rago paviršiniuose sluoksniuose. Savo ruožtu tai slopina jų vykdomą neurotransmiterių išsiskyrimą (tame tarpe ir substancijos P) ir todėl skausmo signalų perdavimą nugaros smegenyse.

Farmakodinaminis poveikis

Nors per sekančią vieną valandą po preparato skyrimo intratekaliniu būdu buvo stebimas statistiniai reikšmingas smegenų skysčio (SS) ekspozicijos (AUC, C_{max}) ir klinikinio atsako lygio ryšys ir reikiama koreliacija, tačiau tikslaus dozės-koncentracijos-atsako santykio nustatyta nebuvo. Daug pacientų, kurių organizmas atsako į terapiją, patiria beveik maksimalią analgeziją per kelias valandas po atitinkamos dozės gavimo. Tačiau maksimalus poveikis kai kuriems pacientams gali pasireikšti tik maždaug po 24 valandų. Atsižvelgiant į analgezijos ir nepageidaujamų reakcijų pasireiškimą skiriant panašias dozes, rekomenduojamas intervalas tarp dozių didinimo turėtų būti 48 valandos ar daugiau. Reikalui esant, dozė gali būti mažinama bet koku kiekiu (arba infuzija nutraukiama visai), siekiant pašalinti nepageidaujamą reakciją.

Spėjama, jog su SS ekspozicija gali būti susijusios nervų sistemos nepageidaujamos reakcijos: dažniausiai galvos svaigimas, pykinimas, nebūdinga eisena, tačiau aiškus ryšys nustatytas nebuvo.

Intratekalinės infuzijos metu pasireiškia maža plazmos ekspozicija, sąlygota mažų rekomenduojamų intratekalinės infuzijos kiekių ir santykinai greito klirenso plazmoje (žr. 5.2 skyrių). Todėl su sisteminė ekspozicija susiję farmakologiniai efektai turėtų būti minimalūs.

Atsaką sukeliančios paros dozės mediana yra maždaug 6,0 µg, o maždaug 75% pacientų, kurių organizmas atsako į terapiją, reikia ≤ 9,6 µg dozės per parą. Rimtų nepageidaujamų reakcijų sumažinimui rekomenduojama 21,6 µg maksimali paros dozė. Tačiau klinikiniai tyrimai parodė, kad pacientai, toleruojantys 21,6 µg dozes per parą, iš esmės toleruoja ir didesnes, iki 48,0 µg per parą dozes, kai jos pasiekiamos lėtai titruojant per 3-4 savaitių laikotarpį.

Nėra įrodymų, jog pacientams galėtų vystytis farmakologinis pripratimas prie zikonotido. Tačiau dėl duomenų stokos negalima atmesti pripratimo vystymosi galimybių. Jei reikia zikonotido dozė nuolat didinama, o pagerėjimo ar nepageidaujamų reakcijų padidėjimo nėra, būtina patikrinti intratekalinio kateterio praeinamumą.

Literatūroje buvo nagrinėtas ribotas tyrimų skaičius naudojant alternatyvius dozavimo režimus, įskaitant mažesnių pradinių zikonotido dozių ir smūginės dozės vartojimą.

Nepertraukiamai vartojant mažesnes dozes būna mažiau nepageidaujamų reakcijų.

Smūginės dozės skyrimo tyrimai rodo, kad smūginė dozė gali būti naudinga nustatant pacientus, kuriems ilgalaikis zikonotido vartojimas gali būti naudingas, tačiau jis gali lemti daugiau nepageidaujamų reakcijų nei taikant nepertraukiamą infuziją.

Šie tyrimai rodo, kad alternatyvūs zikonotido skyrimo metodai yra galimi, tačiau dėl riboto pacientų skaičiaus šie rezultatai yra negalutiniai ir šiuo metu nėra pakankamai įrodymų, kad būtų galima pateikti galutines rekomendacijas dėl šių alternatyvių dozavimo režimų.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Buvo atlikti treji placebo kontroliuojami intratekalinio zikonotido tyrimai.

Dveji trumpalaikiai tyrimai, – studijos 95-001 (piktybinis skausmas) ir 96-002 (nepiktybinis skausmas), kuriuose dalyvavo 366 pacientai, parodė intratekalinio zikonotido veiksmingumą sunkių lėtinių skausmų gydymui. Veiksmingumas buvo vertinamas procentiniais pokyčiais vizualioje analoginėje skausmo įvertinimo skalėje (VASIS), kuri buvo naudojama kaip pirminio veiksmingumo rodiklis. Šie tyrimai buvo trumpalaikiai, atitinkamai 5 ir 6 dienų, juose buvo naudojamos didesnės dozės, kurios buvo staigiau didinamos, nei rekomenduojama 4.2 skyriuje.

Studijų 95-001 veiksmingumo rezultatai

Parametras	Pradinis gydymo paskyrimas		p vertė
	Zikonotidas (n = 71)	Placebas (n = 40)	
Vidutinis VASIS rodiklis gydymo pradžioje, mm (SP)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	
Vidutinis VASIS rodiklis pirminės titracijos pabaigoje, mm (SP)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	–
VASIS rodiklio pagerėjimas pirminės titracijos pabaigoje, % (SP)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Pacientai, kurių organizmas reagavo į gydymą ^a , n (%)	34 (47,9%)	7 (17,5%)	0,001
Dozė titracijos pabaigoje (µg/h)			
vidurkis	0,91		
mediana	0,60		
reikšmių sritis	0,074 – 9,36		

^aPacientais, kurių organizmas atsakė į gydymą, laikomi pacientai, kurie: 1) patyrė $\geq 30\%$ VASIS rodiklio sumažėjimą, lyginant su rodikliu gydymo pradžioje; 2) kartu vartojo stabilias arba mažesnes opioidinių analgetikų dozes; ir 3) jei vartojo opiatus, nekeitė jų tipo nuo laikotarpio prieš infuziją. SP – standartinė paklaida.

Studijų 96-002 veiksmingumo rezultatai

Parametras	Pradinis gydymo paskyrimas		p vertė
	Zikonotidas (n = 169) ^b	Placebas (n = 86)	
Vidutinis VASIS rodiklis gydymo pradžioje, mm (SP)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	
Vidutinis VASIS rodiklis pirminės titracijos pabaigoje, mm (SP)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	–
VASIS rodiklio pagerėjimas pirminės titracijos pabaigoje, % (SP)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Pacientai, kurių organizmas atsakė į gydymą ^a , n (%)	57 (33,7%)	11 (12,8%)	< 0,001
Dozė titracijos pabaigoje (µg/h)			
vidurkis	1,02		
mediana	0,50		
reikšmių sritis	0,019 - 9,60		

^aPacientais, kurių organizmas atsakė į gydymą, laikomi pacientai, kurie: 1) patyrė $\geq 30\%$ VASIS rodiklio sumažėjimą, lyginant su rodikliu gydymo pradžioje; 2) kartu vartojo stabilias arba mažesnes opioidinių analgetikų dozes; ir 3) jei vartojo opiatus, nekeitė jų tipo nuo laikotarpio prieš infuziją.

^b164 pacientai pateikė VASIS rodiklius zikonotidui titracijos pabaigoje.

SP – standartinė paklaida.

95-001 tyrimuose (piktybinis skausmas) ir 96-002 tyrimuose (nepiktybinis skausmas) dalyvavo įvairios etiologijos skausmus kenčiantys pacientai: kaulų skausmus (n = 38), dažniausiai susijusius su metastazėmis kauluose (n = 34), mielopatija (n = 38), pusei jų buvo pažeistos nugaros smegenys su paralyžiumi (n = 19), neuropatija (n = 79), radikulopatija (n = 24); spinalinius skausmus (n = 91), dažniausiai susijusius su nepavykusia nugaros chirurgine operacija (n = 82) ir kitos etiologijos skausmus (n = 82). Kai kurie pacientai kentė daugiau nei vienos priežasties skausmus. Intratekalinio zikonotido veiksmingumas visose grupėse buvo akivaizdus.

301 tyrimai (n = 220) truko ilgiau (21 dieną), juose buvo vartojamos mažesnės intratekalinio zikonotido dozės ir atsargiau vykdomas didinamasis titravimas. Tyrimuose dalyvavo mažiausiai gydymui pasiduodantys trijų studijų pacientai. Visiems 301 tyrimų pacientams intratekalinis gydymas analgetikų deriniais nebuvo veiksmingas, o jų gydytojai manė, jog 97% šių pacientų šiuo metu naudojami gydymo būdai nepadeda. Dauguma jų kentė spiralinius skausmus (n = 134), ypač dėl nepavykusios nugaros chirurginės operacijos (n = 110); mažesnę dalį sirgo neuropatija (n = 36). Tik penkeri kentė piktybinius skausmus. Pirminis kriterijus buvo procentiniai VASIS rodiklio pakitimai. Intratekalinio zikonotido veiksmingumas 301 tyrimuose buvo mažesnis, nei pirmuose dvejuose trumpalaikiuose tyrimuose. Taip pat buvo mažiau ir silpnesnių nepageidaujamų reakcijų.

Studijų 301 veiksmingumo rezultatai

Parametras	Pradinis gydymo paskyrimas		p vertė
	Zikonotidas (n = 112)	Placebas (n = 108)	
Vidutinis VASIS rodiklis gydymo pradžioje, mm (SP)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Vidutinis VASIS rodiklis pirminės titracijos pabaigoje, mm (SP)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	–
VASIS rodiklio pagerėjimas pirminės titracijos pabaigoje, % (SP)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Pacientai, kurių organizmas atsakė į gydymą ^a , n (%)	18 (16,1%)	13 (12,0%)	0,390
Dozė titracijos pabaigoje (µg/h)			
vidurkis	0,29		
mediana	0,25		
reikšmių sritis	0,0 – 0,80		

^aPacientais, kurių organizmas atsakė į gydymą, laikomi pacientai, kurie patyrė ≥ 30% VASIS rodiklio sumažėjimą, lyginant su rodikliu gydymo pradžioje.

SP – standartinė paklaida.

Kombinuotosios studijos su intratekaliniu morfinu

201 ir 202 klinikiniai tyrimai parodė, kad intratekalinio zikonotido derinys su intratekaliniu morfinu tam tikrą laikotarpį gali efektyviai malšinti skausmą ir sumažinti sisteminių opiatų vartojimą pacientams, kurių skausmą nepakankamai kontroliavo jų maksimali toleruojama intratekalinio zikonotido dozė (mediana 8,7 µg per parą, vidutinė 25,7 µg per parą – 201 tyrimai 201) arba vien tik intratekalinis morfinas (202 tyrimai). Intratekalų zikonotidą skiriant papildomai su stabiliomis intratekalinio morfino dozėmis, kaip ir pradedant intratekalinio zikonotido monoterapiją, gali pasireikšti psichozinių nepageidaujamų reakcijų (pvz., haliucinacijų, paranoidinių reakcijų); sustiprėjus nepageidaujamoms reakcijoms gydymą gali prireikti nutraukti. (žr. 4.5 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Zikonotido farmakokinetika smegenų skystyje (SS) buvo tiriama po vienos valandos intratekalinių 1 - 10 µg zikonotido infuzijų pacientams, jaučiantiems lėtinius skausmus. Taip pat buvo tiriama farmakokinetika plazmoje po intraveninių dozių (0,3 – 10 µg/kg/24 h). Toliau pateikta intratekalinio ir intraveninio vartojimo farmakokinetinių duomenų suvestinė.

Zikonotido farmakokinetika SS ir plazmoje [vidurkis ± SP (mediana)]

Vartojimo būdas	Biologinis skystis	Pacientų kiekis	KL (ml/min.)	Vd (ml)	t _{1/2} (h)
Intratekalinis	SS	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
Intraveninis	Plazma	21	270 ± 44 (260)	30 460 ± 6 366 (29 320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

KL = klirensas; Vd = pasiskirstymo tūris; t_{1/2} = pusinės eliminacijos periodas

Absorbcija

Po vienos valandos intratekalinio vartojimo (1 – 10 µg), ir kaupiamoji ekspozicija (AUC; reikšmių sritis: 83,6 – 608 ng/h/ml), ir maksimalioji ekspozicija (C_{max}; reikšmių sritis: 16,4 – 132 ng/ml) įvairavo ir buvo priklausomos nuo dozės, tačiau atrodė tik apytiksliai proporcingos dozei.

Koncentracija plazmoje po nuolatinių (≥ 48 h) intratekalinių infuzijų ($\leq 21,6$ μg per parą) atrodo santykinai maža ir paprastai nenustatoma (pvz., apie 80% plazmos pavyzdžių, paimtų iš skausmus jaučiančių pacientų, nerasta kiekybiniai įvertinamo vaistinio preparato kiekio; $< 0,04$ ng/ml). Po ilgalaikio intratekalinio vartojimo (iki 9 mėnesių) nepastebėta zikonotido kaupimosi plazmoje.

Pasiskirstymas

Zikonotido pasiskirstymo tūrio smegenų skystyje (Vd: 99 ml) medianos vertė yra tarp nugaros SS kiekio (apie 75 ml) ir viso SS kiekio (apie 130 ml). Atrodo, jog daugiausia zikonotido pasiskirsto SS, iki patenka į sisteminę kraujotaką. Patekęs į sisteminę kraujotaką, zikonotidas, atrodo, remiantis maždaug 30 l plazmos pasiskirstymo tūriu, pasiskirsto plačiau ir tik maždaug 53% jungiasi (nespecifiškai) su žmogaus plazmos proteinais.

Biotransformacija

Zikonotidas yra peptidas, kurį sudaro 25 natūraliai randamos L konfigūracijos amino rūgštys. Neatrodo, kad jis būtų pastebimai metabolizuojamas SS. Tikėtina, jog į sisteminę kraujotaką patekusį zikonotidą pirmiausia skaido įvairios daugumoje organų (pvz., inkstuose, kepenyse, plaučiuose, raumenyse ir kt.) esančios peptidazės/proteazės. Taip preparatas suskaidomas į peptidinius fragmentus ir jo atskiras sudedamąsias dalis – laisvas amino rūgštis. Manoma, kad susidariusias laisvas amino rūgštis perima ląstelių transportinės sistemos ir jos dalyvauja normaliaame tarpiniame metabolizme arba kaip substratas naudojamos sudėtiniuose biosintezės procesuose. Dėl šių peptidazių didelio paplitimo nėra tikėtina, kad kepenų ar inkstų veiklos sutrikimai gali paveikti zikonotido sisteminį klireną. Įvairių galimų proteolitinių skilimo produktų biologinis aktyvumas nebuvo nustatytas. Nėra tikėtina, kad zikonotido skilimo produktai pasižymėtų ryškiu biologiniu aktyvumu, nes nustatyta, jog iš atskirų peptidinių grandinių sudarytų peptidų jungimosi afinitetas N tipo potencialo valdomiems kalcio kanalams yra keliais laipsniais žemesnis nei pradinio junginio (zikonotido).

Eliminacija

Vidutinis zikonotido KL (0,38 ml/min.) maždaug atitinka suaugusio žmogaus SS apykaitos greitį (0,3 – 0,4 ml/min.) Taigi, zikonotidas daugiausia turėtų būti šalinamas iš SS (vidutinis $t_{1/2} = 4,6$ h) su tūrine smegenų skysčio tėkme iš CNS per voratinklinį dangalą, iš kur jis patenka į sisteminę kraujotaką. Dėl mažų intratekalinės infuzijos kiekių ir santykinai greito klirensu plazmoje, po zikonotido skyrimo intratekaliai, plazmoje randamos tik labai mažos cirkuliuojančio preparato koncentracijos. Vidutinis pusinės eliminacijos iš plazmos periodas ($t_{1/2}$) yra 1,3 h. Zikonotidas yra palyginti mažos molekulinės masės peptidas (MM = 2 639). Jį filtruoja inkstų glomerulas, tačiau po intratekalinės infuzijos žmogaus šlapime randami tik minimalūs zikonotido kiekiai ($< 1\%$). Tai sąlygoja greita beveik visos išfiltruotos veikliosios medžiagos endocitozė ir tolesnis grąžinimas atgal į sisteminę kraujotaką.

Inkstų ir kepenų sutrikimai

Nebuvo atlikta oficialių tyrimų, įvertinančių inkstų ar kepenų veiklos sutrikimo įtaką, tačiau kadangi peptidazių yra daugelyje organų, nėra tikėtina, jog sutrikusi inkstų ar kepenų veikla galėtų žymiai paveikti zikonotido sisteminę ekspoziciją.

Kitos ypatingos populiacijos

Nors duomenų nedaug, rasė, kūno masė, ūgis, lytis ar amžius akivaizdžios įtakos zikonotido SS ekspozicijai, skiriant intratekaliai, neturi.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža.

Subchroniniuose nuolatinių intratekalinių infuzijų tyrimuose su žiurkėmis ir šunimis poveikis elgsenai pasireiškė skiriant ≥ 8 kartus didesnes dozes nei maksimali rekomenduojama 21,6 μg per parą (mg/kg pagrindu) klinikinė intratekalinės infuzijos dozė. Šis poveikis pasireiškė dėl perdėto zikonotido farmakologinio poveikio, o ne dėl neurotoksinio pažeidimo ar toksinio poveikio tiksliniams organams.

Buvo pastebėta laikinų ir grįžtamų neurologinių poveikių, kuriuos sudarė tremorai, nekoordinuoti judesiai ir padidėjęs ar sumažėjęs aktyvumas.

Nuolatinio N tipo kalcio kanalų blokavimo ilgalaikių pasekmių neuronų veiklai bandomiesiems gyvūnams nenustatyta. Neurologinių signalų perdavimo tyrimų su gyvūnais neatlikta. Zikonotidas nesukėlė bakterijų genų mutacijų ir genotoksinis poveikis nepasireiškė. Zikonotido galimo kancerogeniškumo chroninių tyrimų su gyvūnais neatlikta. Tačiau zikonotidas nesukėlė Sirijos žiurkėno embriono (SŽE) ląstelių transformacijos bandyme *in vitro* ir nepadidino ląstelių vešėjimo (pirminių neoplazminių pažeidimų formavimosi) ar apoptozės po subchroninės intratekalinės ekspozicijos šunų organizme.

Žiurkių vaisingumo tyrimuose nepastebėta poveikio patinams. Patelių organizme, nors nustatytas geltonkūnių (*corpus luteum*) sumažėjimas, buvo rasta implantacijos atvejų bei gyvybingų embrionų. Skiriant dozes, nuo kurių sisteminė ekspozicija buvo iki 2 300 kartų didesnė nei maksimali ekspozicija žmogaus organizme vartojant preparatą intratekaliai, nebuvo pastebėta įtakos žiurkių patelių dauginimosi funkcijai ar jauniklių vystymuisi po gimimo.

Žiurkėms ir triušiams zikonotidas teratogeninio poveikio nesukėlė, kai ekspozicija plazmoje > 100 kartų didesnė nei maksimali ekspozicija žmogaus organizme.

Remiantis šiais rezultatais, didelio pavojaus žmonėms preparatas nekelia, nes tokį poveikį žiurkėms ir triušiams sukėlė santykinai didelė sisteminė ekspozicija.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Metioninas
Natrio chloridas
Injekcinis vanduo
Vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliavimo priemonė)
Natrio hidroksidas (pH reguliavimo priemonė)

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai

Tinkamumo laikas vartojimo metu (praskiesto vaistinio preparato)

Cheminis ir fizikinis preparato stabilumas vartojimo metu išlieka 60 dienų, kai temperatūra 37°C.

Jei preparatas skiedžiamas, mikrobiologiniam saugumui užtikrinti jis turi būti nedelsiant perpilamas į infuzijos siurbį. Jei skiedinys nepanaudojamas iškart, už paruošto vartojimui skiedinio laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Paruoštas skiedinys paprastai neturėtų būti laikomas ilgiau nei 24 valandas, kai temperatūra 2°C – 8°C, jeigu skiedimas nebuvo vykdomas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stikliniai flakonai su butilo gumos kamščiais, padengtais fluorintu polimeru.

Kiekviename flakone yra 1, 2 ar 5 ml infuzinio tirpalo.

Po vieną flakoną dėžutėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Jei reikia skiedinio, prieš vartojimą Prialt skieskite aseptinėmis sąlygomis injekcijoms skirtu 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido tirpalu be konservantų. Infuzijos siurblyje esančiame tirpale zikonotido koncentracija turi būti ne mažesnė nei 5 µg/ml, jei naudojamas išorinis siurblys, ir 25 µg/ml, jei naudojamas vidinis siurblys.

Ruošdami vartojimui infuzinį tirpalą ir atlikdami kitus darbus su juo bei pripildydami siurblį laikykitės griežtų aseptikos reikalavimų. Pacientas ir sveikatos apsaugos darbuotojas turi mokėti dirbti su išorinėmis ir vidinėmis infuzijos sistemomis ir žinoti, jog būtina imtis priemonių prieš užkrėtimą.

Specialiąsias siurblio naudojimo nuorodas pateikia gamintojas.

Nustatyta, kad Prialt cheminiu ir fizikiniu požiūriu suderinamas su implantuojamu „Synchronmed“ siurbliu ir išoriniu „CADD–Micro“ siurbliu, kai preparato koncentracija atitinka aukščiau nurodytąją. Naudojant „Synchronmed“ siurblį, kuris nebuvo anksčiau naudotas su vaistiniais preparatais, preparato cheminis ir fizikinis stabilumas vartojimo metu išlieka 14 dienų, kai temperatūra 37°C. Todėl pirminis užpildas turi būti keičiamas po 14 dienų.

Naudojant „Synchronmed“ siurblį, kuris buvo anksčiau naudotas su vaistiniais preparatais, Prialt cheminis ir fizikinis stabilumas vartojimo metu išlieka 60 dienų, kai temperatūra 37°C. Naudojant „CADD–Micro“ siurblį, preparatas išliko atsparus 21 dieną kambario temperatūroje.

Techniniai duomenys pateikiami tik informacijai, jie neturi riboti sveikatos priežiūros specialistų pasirinkimo. Prialt švirkštimui reikia naudoti siurblius su CE ženklu, kurių techninės charakteristikos atitinka siurblį „Synchronmed“ ir „CADD–Micro“ duomenis.

Jei siurbliai buvo naudojami su kitais vaistiniais preparatais, prieš pripildydami Prialt, praskalaukite juos tris kartus injekcijoms skirtu 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido tirpalu (be konservantų). Stenkitės, kad į siurblio rezervuarą ar kasetę patektų kuo mažiau oro, nes deguonis gali suskaidyti zikonotidą.

Prieš pradėdami terapiją, praskalaukite vidinį siurblį tris kartus 2 mililitrais 25 µg/ml koncentracijos Prialt. Siurblį naudojant pirmą kartą, Prialt gali būti mažesnės koncentracijos dėl įsisiurbimo į aparato paviršius ir (arba) pasklidimo kitose aparato erdmėse. Dėl to pirmąkart panaudojus Prialt, po 14 dienų reikia rezervuarą ištuštinti ir pripildyti iš naujo. Po to siurblį reikia ištuštinti ir pripildyti iš naujo kas 60 dienų.

Prieš Prialt vartojimą apžiūrėkite, ar jame nėra matomų dalelių, ar nepakitusi spalva. Pastebėjus, kad pakitusi tirpalo spalva, jis drumstas ar jame matoma dalelių, tirpalo vartoti negalima.

Vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/04/302/001 – 1 ml infuzinis tirpalas.
EU/1/04/302/002 – 2 ml infuzinis tirpalas.
EU/1/04/302/003 – 5 ml infuzinis tirpalas.

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2005 m. vasario 21 d.
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta 2014 m. rugsėjo 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

HWI development GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Nereikia.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Prialt 25 mikrogramai/ml infuzinis tirpalas
zikonotidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename ml yra 25 mikrogramai zikonotido (acetato pavidalu)
Kiekviename flakone yra 500 mikrogramų zikonotido (acetato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

metioninas, natrio chloridas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas.

Vienas 20 ml flakonas
500 mikrogramų/20 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į povoratinklinę ertmę

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/04/302/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Prialt 25 µg/ml infuzinis tirpalas
zikonotidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename ml yra 25 mikrogramai zikonotido (acetato pavidalu)
Kiekviename flakone yra 500 mikrogramų zikonotido (acetato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

metioninas, natrio chloridas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas.

Vienas 20 ml flakonas
500 mikrogramų/20 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į povoratinklinę ertmę

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/04/302/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Prialt 100 mikrogramų/ml infuzinis tirpalas
zikonotidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 ml:

Kiekviena ml yra 100 mikrogramų zikonotido (acetato pavidalu).
Kiekviena flakone yra 100 mikrogramų zikonotido (acetato pavidalu).

2 ml:

Kiekviena ml yra 100 mikrogramų zikonotido (acetato pavidalu).
Kiekviena flakone yra 200 mikrogramų zikonotido (acetato pavidalu).

5 ml:

Kiekviena ml yra 100 mikrogramų zikonotido (acetato pavidalu).
Kiekviena flakone yra 500 mikrogramų zikonotido (acetato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

metioninas, natrio chloridas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas.

1 ml:

Vienas 1 ml flakonas
1 ml
100 mikrogramų/1 ml

2 ml:

Vienas 2 ml flakonas
2 ml
200 mikrogramų/2 ml

5 ml:

Vienas 5 ml flakonas
5 ml
500 mikrogramų/5 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į povoratinklinę ertmę

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

1 ml:

EU/1/04/302/001

2 ml:

EU/1/04/302/002

5 ml:

EU/1/04/302/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Prial 100 µg/ml infuzija
Zikonotidas
Leisti į povoratinklinę ertmę

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

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. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Prialt 25 mikrogramai/ml infuzinis tirpalas

Zikonotidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums leidžiant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Prialt ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums leidžiant Prialt
3. Kaip vartoti Prialt
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Prialt
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Prialt ir kam jis vartojamas

Prialt sudėtyje yra veikliosios medžiagos zikonotido, kuris priklauso vaistų grupei, vadinamai analgetikais arba skausmą malšinančiais vaistais. Prialt skirtas sunkiam, ilgalaikiam skausmui gydyti suaugusiesiems, kuriems reikia leisti skausmą malšinantį vaistą į povoratinklinę ertmę (į ertmę, kuri supa galvos ir nugaros smegenis).

2. Kas žinotina prieš Jums leidžiant Prialt

Prialt Jums leisti negalima

- jeigu yra alergija zikonotidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jei vartojate priešvėžinius vaistus, leidžiamus į stuburo sritį (į ertmę apie nugaros smegenis).

Ispėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš Jums leidžiant Prialt.

- ilgalaikio Prialt vartojimo poveikis šiuo metu nežinomas, todėl dar negalima atmesti toksinio poveikio nugaros smegenims galimybės. Jei būtinas ilgalaikis gydymas, gali būti reikalingas stebėjimas (tai nusprendžia gydytojas).
- jeigu Prialt Jums leidžiamas organizmo išorėje esančiu siurbliu, būtinai kasdien patikrinkite, ar nėra infekcijos požymių vietoje, kur vamzdelis įvestas į Jūsų organizmą.
- jeigu pastebėjote infekcijos požymių vamzdelio įvedimo srityje, pvz., odos paraudimą, patinimą, skausmą ar išskyras, nedelsdami praneškite apie tai savo gydytojui ir pradėkite infekcijos gydymą.
- jeigu pastebėjote, kad sritis apie vamzdelį tapo jautri, tačiau infekcijos požymių nesimato, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes jautrumas gali būti vienas iš ankstyvųjų infekcijos požymių.
- jeigu Prialt Jums leidžiamas organizmo išorėje esančiu siurbliu, atsijungus bet kuriai siurblio daliai, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- jeigu pasireiškė bent vienas iš šių simptomų: aukšta temperatūra, galvos skausmai, sprando sąstingis, nuovargis, sumišimo jausmas, pykinimas, vėmimas ar atsitiktiniai priepuoliai, tai gali būti meningito požymiai. Pajutę bent vieną iš minėtųjų požymių, nedelsdami praneškite savo gydytojui.

- jeigu pastebite nepageidaujamų mąstysenos, nuotaikos ar atminties pakitimų, praneškite apie tai savo gydytojui.
- jei jums taikoma chemoterapija, praneškite apie tai savo gydytojui.
- gali padidėti fermento, vadinamo kreatino kinaze, kiekis kraujyje ir, nors paprastai tai nesukelia jokių simptomų ar sutrikimų, turbūt gydytojas stebės kreatino kinazės kiekį. Taip pat kartais gali pasireikšti raumenų sutrikimų. Tokiu atveju nedelsdami praneškite gydytojui, nes gydytojas gali nuspręsti sustabdyti Jūsų gydymą Prialta.
- nedelsdami praneškite gydytojui, jeigu po gydymo Jums pasireiškė bet kuris iš šių simptomų: staiga prasidėjęs švokštimas, pasunkėjęs kvėpavimas, skausmas krūtinėje, akių vokų, veido arba lūpų patinimas, išbėrimas ar niežulys (ypač apimantis visą kūną). Tai gali būti sunkios alerginės reakcijos požymiai.
- pacientams, kuriems pasireiškia sunkus ilgalaikis skausmas, yra didesnė savižudybės arba mėginimo nusižudyti tikimybė nei bendroje populiacijoje. Prialta taip pat gali sukelti arba pasunkinti depresiją žmonėms, kurie yra linkę į depresiją. Jeigu Jums pasireiškė arba anksčiau buvo pasireišusi depresija, prieš pradėdami vartoti Prialta informuokite sveikatos priežiūros specialistą. Jei pradėjus vartoti Prialta, Jums pasunkėjo depresija arba pasireiškė kitų nuotaiką veikiančių simptomų, informuokite sveikatos priežiūros specialistą.
- gydymo laikotarpiu Jums gali pasireikšti mieguistumas arba galite blogai orientuotis aplinkoje. Tokiu atveju nedelsdami praneškite gydytojui, nes gydytojas gali nuspręsti sustabdyti Jūsų gydymą Prialta.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams Prialta vartoti nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir Prialta

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (pvz., baklofeno, vartojamo raumenų spazmams gydyti, klonidino, vartojamo aukštam kraujospūdžiui gydyti, bupivakaino, vartojamo vietinei anestezijai, morfino, vartojamo nuo skausmo, propofolio, vartojamo bendrajai anestezijai, arba bet kurio vaisto, leidžiamo į povoratinklinę ertmę (leidžiamo į tarpą, supantį stuburo ir galvos smegenis) arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Jeigu Jums skiriamas Prialta su tam tikrais kitais vaistais skausmui gydyti, galite jaustis mieguistas.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Prialta nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Yra pranešimų, jog Prialta sukelia sumišimo jausmą ir apsnūdimą. Prieš vairuodami ar valdydami mechanizmus, pasitarkite su gydytoju.

Šio vaisto didžiausioje rekomenduojamoje į povoratinklinę ertmę leidžiamoje dozėje (21,6 µg per parą) yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Prialta

Jūsų gydymą vaistiniu preparatu Prialta vykdys gydytojas, turintis vaistų leidimo į stuburo sritį (į ertmę apie nugaros smegenis) ir vidinių bei išorinių siurblių naudojimo patirties.

Rekomenduojama pradinė dozė yra ne daugiau 2,4 mikrogramo per parą. Gydytojas nustatys Jums reikiamą Prialta dozę pagal Jūsų skausmo stiprumą pridėdamas ne daugiau kaip po 2,4 mikrogramo per parą. Maksimali dozė yra 21,6 mikrogramo per parą. Gydymo pradžioje gydytojas gali didinti Jūsų dozę kas 1 – 2 dienas ar dažniau. Jei reikia, dozė gali būti mažinama ar injekcijos nutraukiamos, jei šalutiniai poveikiai pernelyg stiprūs.

Prialt labai lėtai ir nuolat švirkščiamas į stuburo sritį (leidžiamas į povoratinklinę ertmę). Vaistinis preparatas turi būti nenutrūkstamai paduodamas siurbliu, kuris implantuotas į Jūsų pilvo sienelę arba patalpintas išorėje, specialaus diržo kišenėje. Gydytojas aptars su Jumis, kokios rūšies siurblys Jums geriau tiktų ir kokiais intervalais turėtumėte pripildyti siurblį naujo tirpalo.

Jeigu manote, kad Prialt leidimo metu Jūsų skausmas tebėra pernelyg stiprus ar per stipriai pasireiškia šalutiniai poveikiai, pasitarkite su gydytoju.

Prieš skirdamas Jums Prialt, gydytojas gali nustatyti laipsnišką į stuburą (į ertmę apie nugaros smegenis) leidžiamų opiatų (kitų tipų vaistinius preparatus, vartojamus skausmui gydyti) vartojimo nutraukimo planą ir pakeisti juos kitais vaistiniais preparatais nuo skausmo.

Ką daryti Jums suleidus per didelę Prialt dozę?

Jeigu pavartojote didesnę Prialt dozę, nei skyrė gydytojas, Jums gali pasireikšti šie savijautos sutrikimai: sumišimo jausmas, kalbėjimo problemos, sunkumai atrandant tinkamą žodį, drebulys, svaigulys, padidintas mieguistumas, blogavimas. Pasireiškus šiems požymiams, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar ligoninę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Jeigu pasireiškė toliau nurodytas sunkus šalutinis poveikis, nedelsdami pasakykite gydytojui, nes gali reikėti skubaus medicininio gydymo.

- Meningitas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių) yra galvos ir nugaros smegenų dangalų uždegimas, kurį paprastai sukelia infekcija. Meningito simptomai yra galvos skausmas, sustingęs kaklas, ryškios šviesos netoleravimas, vėmimas, sumišimo jausmas ir mieguistumas.
- Traukuliai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių) yra būklė (priepuolis), kurios metu žmogaus kūnas greitai ir nevaldomai dreba. Traukulių metu žmogaus raumenys reguliariai tai susitraukia, tai atsipalaiduoja ir žmogus gali prarasti sąmonę.
- Mintys apie savižudybę arba bandymas nusižudyti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių).
- Rabdomiolizė (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių) yra raumenų skaidulų irimas, galintis sukelti inkstų pažeidimą. Rabdomiolizės simptomai yra nenormali šlapimo spalva (rudos spalvos), sumažėjęs išsiskiriančio šlapimo kiekis, raumenų silpnumas, raumenų skausmas ir raumenų jautrumas.
- Koma (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių) – buvimo be sąmonės būklė su pasunkėjusiu reagavimu ar judrumu.
- Anafilaksinė reakcija (nežinoma, kiek žmonių ji pasireiškia) – sunki alerginė reakcija, kurios požymiai yra staiga prasidėjęs švokštimas, pasunkėjęs kvėpavimas, skausmas krūtinėje, akių vokų, veido arba lūpų patinimas, išbėrimas ar niežulys (ypač apimantis visą kūną).

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų)

sumišimo jausmas, galvos svaigimas, neryškus matymas, galvos skausmas, staigus akių lakstymas atgal-pirmyn, atminties praradimas ar sutrikimas (užmaršumas), vėmimas, pykinimas, bendras silpnumas ir apsnūdimas.

Dažni (gali pasireikšti 1–10 iš 100 vartotojų)

sumažėjęs apetitas, nerimas ar nerimo padidėjimas, haliucinacijos, negalėjimas užmigti ar miegoti, ažitacija, dezorientacija, depresija ar depresijos sustiprėjimas, nervingumas, nuotaikų kaita, psichinės būsenos pakitimai (neįprastas mąstymas, sumišimas), paranoja, irzlumas, sumišimo jausmo sustiprėjimas, mokymosi, įsiminimo ar mąstymo sunkumai, refleksų nebuvimas ar sutrikimai, žodžių reiškimo ar supratimo sunkumai, neaiški šneka, kalbėjimo sutrikimai ar galėjimo kalbėti praradimas, vangumas, pusiausvyros ar koordinacijos sutrikimai, deginimo pojūtis, padidėjęs nenormalus jautrumas, sąmonės pritemimas (reakcijos nebūvimas ar būseną, panašią į sąmonės praradimą), sedacija, dėmesio sukaupimo sunkumai, uoslės problemos, skonio pojūčio sutrikimas ar nebuvimas, drebulys, nesamų dirgiklių tariamas jutimas (parestezija), vaizdo dvejinimasis, regos sutrikimai, šviesos baimė, tinitas (skambėjimas ausyse), galvos svaigimo ar sukimosi pojūtis, galvos lengvumo ar svaigimo pojūtis stovint, žemas kraujospūdis, paviršutinis kvėpavimas, burnos džiuvimas, pilvo skausmai, pykinimo sustiprėjimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, prakaitavimas, niežėjimas, raumenų silpnumas, raumenų spazmai, mėšlungis, raumenų ar sąnarių skausmai, pasunkėjęs ar skausmingas šlapinimasis, sunkumai pradedant šlapintis ar kontroliuojant šlapinimąsi, nervingumas, griuvinėjimas, skausmai ar skausmų sustiprėjimas, nuovargis, šalčio pojūtis, veido, kojų ar pėdų tinimas, krūtinės skausmas, kraujo biocheminės sudėties pakitimai, psichikos sutrikimai ir sumažėjęs svoris.

Nedažni (gali pasireikšti 1–10 iš 1 000 vartotojų)

kraujo infekcija, delyras (psichikos sumišimas), psichoziniai sutrikimai (nenormalus mąstymas ir suvokimas), minčių blokavimas, patologiniai sapnai, minčių padrikumas (nesugebėjimas susigaudyti), sąmonės praradimas, stuporas (nereagavimas/nejudrumas), insultas, encefalopatija (smegenų sutrikimas), agresyvumas, sutrikęs širdies ritmas, pasunkėjęs kvėpavimas, nevirškinimas, bėrimas, raumenų uždegimas, nugaros skausmas, raumenų trukčiojimas, kaklo skausmas, ūminis inkstų nepakankamumas, nenormalūs širdies veiklos tyrimų rodmenys (EKG), padidėjusi kūno temperatūra, vaikščiojimo sunkumai.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Prialt

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ar dėžutės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Cheminis ir fizikinis preparato stabilumas vartojimo metu išlieka 60 dienų, kai temperatūra 37 °C.

Jei preparatas skiedžiamas, mikrobiologiniam saugumui užtikrinti jis turi būti nedelsiant perpilamas į infuzijos siurbį. Jei skiedinys nepanaudojamas iškart, už paruošto vartojimui skiedinio laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Paruoštas skiedinys paprastai neturėtų būti laikomas ilgiau nei 24 valandas, kai temperatūra 2 °C – 8 °C, jeigu skiedimas nebuvo atliktas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Pastebėjus, kad pakitusi tirpalo spalva, jis drumstas ar jame matoma dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Prialt sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra zikonotidas.
- Viename ml tirpalo yra 25 mikrogramai zikonotido (acetato pavidalu).
- Kiekviename 20 ml flakone yra 500 mikrogramų zikonotido (acetato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra metioninas, natrio chloridas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas.

Prialt išvaizda ir kiekis pakuotėje

Prialt yra infuzinis tirpalas (infuzijai). Tirpalas yra skaidrus ir bespalvis. Prialt tiekiamas pakuotėse, kuriose yra po vieną 20 ml talpos flakoną.

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Gamintojas

HWI development GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:**Vaistinio preparato vartojimo ir ruošimo instrukcija**

Prialt yra skaidrus bespalvis tirpalas, tiekiamas vienkartinuose flakonuose. Prieš vartojimą apžiūrėkite, ar jame nėra matomų dalelių, ar nepakitusi spalva. Pastebėjus, kad pakitusi tirpalo spalva, jis drumstas ar jame matoma dalelių, tirpalo vartoti negalima.

Vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Jei reikia skiedinio, prieš vartojimą Prialt skieskite aseptinėmis sąlygomis injekcijoms skirtu 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido tirpalu be konservantų. Infuzijos siurblyje esančiame tirpale zikonotido koncentracija turi būti ne mažesnė nei 5 µg/ml, jei naudojamas išorinis siurblys, ir 25 µg/ml, jei naudojamas vidinis siurblys.

Ruošdami vartojimui infuzijos tirpalą ir atlikdami kitus darbus su juo bei pripildydami siurblių laikykitės griežtų aseptikos reikalavimų. Pacientas ir sveikatos apsaugos darbuotojas turi mokėti dirbti su išorinėmis ir vidinėmis infuzijos sistemomis ir žinoti, jog būtina imtis priemonių prieš užkrėtimą.

Specialiąsias siurblio naudojimo nuorodas pateikia gamintojas.

Nustatyta, kad Prialt cheminiu ir fizikiniu požiūriu suderinamas su implantuojamu „Synchromed“ siurbliu ir išoriniu „CADD–Micro“ siurbliu, kai preparato koncentracija atitinka aukščiau nurodytąją. Naudojant „Synchromed“ siurblį, kuris nebuvo anksčiau naudotas su vaistiniais preparatais, preparato cheminis ir fizikinis stabilumas vartojimo metu išlieka 14 dienų, kai temperatūra 37°C. Todėl pirminis užpildas turi būti keičiamas po 14 dienų.

Naudojant „Synchromed“ siurblį, kuris buvo anksčiau naudotas su vaistiniais preparatais, Prialt cheminis ir fizikinis atsparumas vartojimo metu išlieka 60 dienų, kai temperatūra 37°C. Naudojant „CADD–Micro“ siurblį, preparatas išliko atsparus 21 dieną kambario temperatūroje.

Techniniai duomenys pateikiami tik informacijai, jie neturi riboti sveikatos priežiūros specialistų pasirinkimo. Zikonotido švirkštimui reikia naudoti siurblius su CE ženklu, kurių techninės charakteristikos atitinka siurbių „Synchromed“ ir „CADD–Micro“ duomenis.

Jei siurbliai buvo naudojami su kitais vaistiniais preparatais, prieš pripildydami zikonotido, praskalaukite juos tris kartus injekcijoms skirtu 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido tirpalu (be konservantų). Stenkitės, kad į siurblio rezervuarą ar kasetę patektų kuo mažiau oro, nes deguonis gali suskaidyti zikonotidą.

Prieš pradėdami terapiją, praskalaukite vidinį siurblį tris kartus 2 mililitrais 25 µg/ml koncentracijos tirpalo. Siurblį naudojant pirmą kartą, Prialt gali būti mažesnės koncentracijos dėl įsisiurbimo į aparato paviršius ir (arba) pasklidimo kitose aparato erdmėse. Dėl to pirmąkart panaudojus Prialt po 14 dienų reikia rezervuarą ištuštinti ir pripildyti iš naujo. Po to siurblį reikia ištuštinti ir pripildyti iš naujo kas 60 dienų.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Prialt 100 mikrogramų/ml infuzinis tirpalas Zikonotidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums leidžiant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Prialt ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums leidžiant Prialt
3. Kaip vartoti Prialt
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Prialt
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Prialt ir kam jis vartojamas

Prialt sudėtyje yra veikliosios medžiagos zikonotido, kuris priklauso vaistų grupei, vadinamai analgetikais arba skausmą malšinančiais vaistais. Prialt skirtas sunkiam, ilgalaikiam skausmui gydyti suaugusiems, kuriems reikia leisti skausmą malšinantį vaistą į povoratinklinę ertmę (į ertmę, kuri supa galvos ir nugaros smegenis).

2. Kas žinotina prieš Jums leidžiant Prialt

Prialt Jums leisti negalima

- jeigu yra alergija zikonotidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jei vartojate priešvėžinius vaistus, leidžiamus į stuburo sritį (į ertmę apie nugaros smegenis).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš Jums leidžiant Prialt.

- ilgalaikio Prialt vartojimo poveikis šiuo metu nežinomas, todėl dar negalima atmesti toksinio poveikio nugaros smegenims galimybės. Jei būtinas ilgalaikis gydymas, gali būti reikalingas stebėjimas (tai nusprendžia gydytojas).
- jeigu Prialt Jums leidžiamas organizmo išorėje esančiu siurbliu, būtinai kasdien patikrinkite, ar nėra infekcijos požymių vietoje, kur vamzdelis įvestas į Jūsų organizmą.
- jeigu pastebėjote infekcijos požymių vamzdelio įvedimo srityje, pvz., odos paraudimą, patinimą, skausmą ar išskyras, nedelsdami praneškite apie tai savo gydytojui ir pradėkite infekcijos gydymą.
- jeigu pastebėjote, kad sritis apie vamzdelį tapo jautri, tačiau infekcijos požymių nesimato, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes jautrumas gali būti vienas iš ankstyvųjų infekcijos požymių.
- jeigu Prialt Jums leidžiamas organizmo išorėje esančiu siurbliu, atsijungus bet kuriai siurblio daliai, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- jeigu pasireiškė bent vienas iš šių simptomų: aukšta temperatūra, galvos skausmai, sprando sąstingis, nuovargis, sumišimo jausmas, pykinimas, vėmimas ar atsitiktiniai priepuoliai, tai gali būti meningito požymiai. Pajutę bent vieną iš minėtųjų požymių, nedelsdami praneškite savo gydytojui.

- jeigu pastebite nepageidaujamų mąstysenos, nuotaikos ar atminties pakitimų, praneškite apie tai savo gydytojui.
- jei jums taikoma chemoterapija, praneškite apie tai savo gydytojui.
- gali padidėti fermento, vadinamo kreatino kinaze, kiekis kraujyje ir, nors paprastai tai nesukelia jokių simptomų ar sutrikimų, turbūt gydytojas stebės kreatino kinazės kiekį. Taip pat kartais gali pasireikšti raumenų sutrikimų. Tokiu atveju nedelsdami praneškite gydytojui, nes gydytojas gali nuspręsti sustabdyti Jūsų gydymą Prialt.
- nedelsdami praneškite gydytojui, jeigu po gydymo Jums pasireiškė bet kuris iš šių simptomų: staiga prasidėjęs švokštimas, pasunkėjęs kvėpavimas, skausmas krūtinėje, akių vokų, veido arba lūpų patinimas, išbėrimas ar niežulys (ypač apimantis visą kūną). Tai gali būti sunkios alerginės reakcijos požymiai.
- pacientams, kuriems pasireiškia sunkus ilgalaikis skausmas, yra didesnė savižudybės arba mėginimo nusižudyti tikimybė nei bendroje populiacijoje. Prialt taip pat gali sukelti arba pasunkinti depresiją žmonėms, kurie yra linkę į depresiją. Jeigu Jums pasireiškė arba anksčiau buvo pasireišusi depresija, prieš pradėdami vartoti Prialt informuokite sveikatos priežiūros specialistą. Jei pradėjus vartoti Prialt, Jums pasunkėjo depresija arba pasireiškė kitų nuotaiką veikiančių simptomų, informuokite sveikatos priežiūros specialistą.
- gydymo laikotarpiu Jums gali pasireikšti mieguistumas arba galite blogai orientuotis aplinkoje. Tokiu atveju nedelsdami praneškite gydytojui, nes gydytojas gali nuspręsti sustabdyti Jūsų gydymą Prialt.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams Prialt vartoti nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir Prialt

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (pvz., baklofeno, vartojamo raumenų spazmams gydyti, klonidino, vartojamo aukštam kraujospūdžiui gydyti, bupivakaino, vartojamo vietinei anestezijai, morfino, vartojamo nuo skausmo, propofolio, vartojamo bendrajai anestezijai, arba bet kurio vaisto, leidžiamo į povoratinklinę ertmę (leidžiamo į tarpą, supantį stuburo ir galvos smegenis) arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Jeigu Jums skiriamas Prialt su tam tikrais kitais vaistais skausmui gydyti, galite jaustis mieguistas.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Prialt nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Yra pranešimų, jog Prialt sukelia sumišimo jausmą ir apsnūdimą. Prieš vairuodami ar valdydami mechanizmus, pasitarkite su gydytoju.

Šio vaisto didžiausioje rekomenduojamoje į povoratinklinę ertmę leidžiamoje dozėje (21,6 µg per parą) yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Prialt

Jūsų gydymą vaistiniu preparatu Prialt vykdys gydytojas, turintis vaistų leidimo į stuburo sritį (į ertmę apie nugaros smegenis) ir vidinių bei išorinių siurblių naudojimo patirties.

Rekomenduojama pradinė dozė yra ne daugiau 2,4 mikrogramo per parą. Gydytojas nustatys Jums reikiamą Prialt dozę pagal Jūsų skausmo stiprumą pridėdamas ne daugiau kaip po 2,4 mikrogramo per parą. Maksimali dozė yra 21,6 mikrogramo per parą. Gydymo pradžioje gydytojas gali didinti Jūsų

dozę kas 1 – 2 dienas ar dažniau. Jei reikia, dozė gali būti mažinama ar injekcijos nutraukiamos, jei šalutiniai poveikiai pernelyg stiprūs.

Prialt labai lėtai ir nuolat švirkščiamas į stuburo sritį (leidžiamas į povoratinklinę ertmę). Vaistinis preparatas turi būti nenutrūkstamai paduodamas siurbliu, kuris implantuotas į Jūsų pilvo sienelę arba patalpintas išorėje, specialaus diržo kišenėje. Gydytojas aptars su Jumis, kokios rūšies siurblys Jums geriau tiktų ir kokiais intervalais turėtumėte pripildyti siurblį naujo tirpalo.

Jeigu manote, kad Prialt leidimo metu Jūsų skausmas tebėra pernelyg stiprus ar per stipriai pasireiškia šalutiniai poveikiai, pasitarkite su gydytoju.

Prieš skirdamas Jums Prialt, gydytojas gali nustatyti laipsnišką į stuburą (į ertmę apie nugaros smegenis) leidžiamų opiatų (kitų tipų vaistinius preparatus, vartojamus skausmui gydyti) vartojimo nutraukimo planą ir pakeisti juos kitais vaistiniais preparatais nuo skausmo.

Ką daryti Jums suleidus per didelę Prialt dozę?

Jeigu pavartojote didesnę Prialt dozę, nei skyrė gydytojas, Jums gali pasireikšti šie savijautos sutrikimai: sumišimo jausmas, kalbėjimo problemos, sunkumai atrandant tinkamą žodį, drebulys, svaigulys, padidintas mieguistumas, blogavimas. Pasireiškus šiems požymiams, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar ligoninę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Jeigu pasireiškė toliau nurodytas sunkus šalutinis poveikis, nedelsdami pasakykite gydytojui, nes gali reikėti skubaus medicininio gydymo.

- Meningitas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių) yra galvos ir nugaros smegenų dangalų *uždegimas*, kurį paprastai sukelia infekcija. Meningito simptomai yra galvos skausmas, sustingęs kaklas, ryškios šviesos netoleravimas, vėmimas, sumišimo jausmas ir mieguistumas.
- Traukuliai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių) yra būklė (priepuolis), kurios metu žmogaus kūnas greitai ir nevaldomai dreba. Traukulių metu žmogaus raumenys reguliariai tai susitraukia, tai atsipalaiduoja ir žmogus gali prarasti sąmonę.
- Mintys apie savižudybę arba bandymas nusižudyti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių).
- Rabdomiolizė (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių) yra raumenų skaidulų irimas, galintis sukelti inkstų pažeidimą. Rabdomiolizės simptomai yra nenormali šlapimo spalva (rudos spalvos), sumažėjęs išsiskiriančio šlapimo kiekis, raumenų silpnumas, raumenų skausmas ir raumenų jautrumas.
- Koma (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių) – buvimo be sąmonės būklė su pasunkėjusiu reagavimu ar judrumu.
- Anafilaksinė reakcija (nežinoma, kiek žmonių ji pasireiškia) – sunki alerginė reakcija, kurios požymiai yra staiga prasidėjęs švokštimas, pasunkėjęs kvėpavimas, skausmas krūtinėje, akių vokų, veido arba lūpų patinimas, išbėrimas ar niežulys (ypač apimantis visą kūną).

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų)

sumišimo jausmas, galvos svaigimas, neryškus matymas, galvos skausmas, staigus akių lakstymas atgal-pirmyn, atminties praradimas ar sutrikimas (užmaršumas), vėmimas, pykinimas, bendras silpnumas ir apsnūdimas.

Dažni (gali pasireikšti 1–10 iš 100 vartotojų)

sumažėjęs apetitas, nerimas ar nerimo padidėjimas, haliucinacijos, negalėjimas užmigti ar miegoti, ažitacija, dezorientacija, depresija ar depresijos sustiprėjimas, nervingumas, nuotaikų kaita, psichinės būsenos pakitimai (neįprastas mąstymas, sumišimas), paranoja, irzlumas, sumišimo jausmo sustiprėjimas, mokymosi, įsiminimo ar mąstymo sunkumai, refleksų nebuvimas ar sutrikimai, žodžių reiškimo ar supratimo sunkumai, neaiški šneka, kalbėjimo sutrikimai ar galėjimo kalbėti praradimas, vangumas, pusiausvyros ar koordinacijos sutrikimai, deginimo pojūtis, padidėjęs nenormalus jautrumas, sąmonės pritemimas (reakcijos nebūvimas ar būseną, panaši į sąmonės praradimą), sedacija, dėmesio sukaupimo sunkumai, uoslės problemos, skonio pojūčio sutrikimas ar nebuvimas, drebulys, nesamų dirgiklių tariamas jutimas (parestezija), vaizdo dvejinimasis, regos sutrikimai, šviesos baimė, tinitas (skambėjimas ausyse), galvos svaigimo ar sukimosi pojūtis, galvos lengvumo ar svaigimo pojūtis stovint, žemas kraujospūdis, paviršutinis kvėpavimas, burnos džiuvinimas, pilvo skausmai, pykinimo sustiprėjimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, prakaitavimas, niežėjimas, raumenų silpnumas, raumenų spazmai, mėšlungis, raumenų ar sąnarių skausmai, pasunkėjęs ar skausmingas šlapinimasis, sunkumai pradedant šlapintis ar kontroliuojant šlapinimąsi, nervingumas, griuvinėjimas, skausmai ar skausmų sustiprėjimas, nuovargis, šalčio pojūtis, veido, kojų ar pėdų tinimas, krūtinės skausmas, kraujo biocheminės sudėties pakitimai, psichikos sutrikimai ir sumažėjęs svoris.

Nedažni (gali pasireikšti 1–10 iš 1 000 vartotojų)

kraujo infekcija, delyras (psichikos sumišimas), psichoziniai sutrikimai (nenormalus mąstymas ir suvokimas), minčių blokavimas, patologiniai sapnai, minčių padrikumas (nesugebėjimas susigaudyti), sąmonės praradimas, stuporas (nereagavimas/nejudrumas), insultas, encefalopatija (smegenų sutrikimas), agresyvumas, sutrikęs širdies ritmas, pasunkėjęs kvėpavimas, nevirškinimas, bėrimas, raumenų uždegimas, nugaros skausmas, raumenų trukčiojimas, kaklo skausmas, ūminis inkstų nepakankamumas, nenormalūs širdies veiklos tyrimų rodmenys (EKG), padidėjusi kūno temperatūra, vaikščiojimo sunkumai.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Prialt

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ar dėžutės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Cheminis ir fizikinis preparato stabilumas vartojimo metu išlieka 60 dienų, kai temperatūra 37 °C.

Jei preparatas skiedžiamas, mikrobiologiniam saugumui užtikrinti jis turi būti nedelsiant perpilamas į infuzijos siurblį. Jei skiedinys nepanaudojamas iškart, už paruošto vartojimui skiedinio laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Paruoštas skiedinys paprastai neturėtų būti laikomas ilgiau nei 24 valandas, kai temperatūra 2 °C – 8 °C, jeigu skiedimas nebuvo atliktas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Pastebėjus, kad pakitusi tirpalo spalva, jis drumstas ar jame matoma dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Prialt sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra zikonotidas.
- Viename ml tirpalo yra 100 mikrogramų zikonotido (acetato pavidalu).
- Kiekviename 1 ml flakone yra 100 mikrogramų; viename 2 ml flakone yra 200 mikrogramų; kiekviename 5 ml flakone yra 500 mikrogramų.
- Pagalbinės medžiagos yra metioninas, natrio chloridas, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas.

Prialt išvaizda ir kiekis pakuotėje

Prialt yra infuzinis tirpalas (infuzijai). Tirpalas yra skaidrus ir bespalvis. Prialt tiekiamas pakuotėse, kuriose yra po vieną 1 ml, 2 ml ar 5 ml talpos flakoną. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas:

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

Gamintojas:

HWI development GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:**Vaistinio preparato vartojimo ir ruošimo instrukcija**

Prialt yra skaidrus bespalvis tirpalas, tiekiamas vienkartinuose flakonuose. Prieš vartojimą apžiūrėkite, ar jame nėra matomų dalelių, ar nepakitusi spalva. Pastebėjus, kad pakitusi tirpalo spalva, jis drumstas ar jame matoma dalelių, tirpalo vartoti negalima.

Vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Jei reikia skiedinio, prieš vartojimą Prialt skieskite aseptinėmis sąlygomis injekcijoms skirtu 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido tirpalu be konservantų. Infuzijos siurblyje esančiame tirpale zikonotido koncentracija turi būti ne mažesnė nei 5 µg/ml, jei naudojamas išorinis siurblys, ir 25 µg/ml, jei naudojamas vidinis siurblys.

Ruošdami vartojimui infuzijos tirpalą ir atlikdami kitus darbus su juo bei pripildydami siurblių laikykitės griežtų aseptikos reikalavimų. Pacientas ir sveikatos apsaugos darbuotojas turi mokėti dirbti su išorinėmis ir vidinėmis infuzijos sistemomis ir žinoti, jog būtina imtis priemonių prieš užkrėtimą.

Specialiąsias siurblio naudojimo nuorodas pateikia gamintojas.

Nustatyta, kad Prialt cheminiu ir fizikiniu požiūriu suderinamas su implantuojamu „Synchronmed“ siurbliu ir išoriniu „CADD–Micro“ siurbliu, kai preparato koncentracija atitinka aukščiau nurodytąją. Naudojant „Synchronmed“ siurblį, kuris nebuvo anksčiau naudotas su vaistiniais preparatais, preparato cheminis ir fizikinis stabilumas vartojimo metu išlieka 14 dienų, kai temperatūra 37°C. Todėl pirminis užpildas turi būti keičiamas po 14 dienų.

Naudojant „Synchronmed“ siurblį, kuris buvo anksčiau naudotas su vaistiniais preparatais, Prialt cheminis ir fizikinis atsparumas vartojimo metu išlieka 60 dienų, kai temperatūra 37°C. Naudojant „CADD–Micro“ siurblį, preparatas išliko atsparus 21 dieną kambario temperatūroje.

Techniniai duomenys pateikiami tik informacijai, jie neturi riboti sveikatos priežiūros specialistų pasirinkimo. Zikonotido švirkštimui reikia naudoti siurblius su CE ženklu, kurių techninės charakteristikos atitinka siurbių „Synchronmed“ ir „CADD–Micro“ duomenis.

Jei siurbliai buvo naudojami su kitais vaistiniais preparatais, prieš pripildydami zikonotido, praskalaukite juos tris kartus injekcijoms skirtu 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido tirpalu (be konservantų). Stenkitės, kad į siurblio rezervuarą ar kasetę patektų kuo mažiau oro, nes deguonis gali suskaidyti zikonotidą.

Prieš pradėdami terapiją, praskalaukite vidinį siurblį tris kartus 2 mililitrais 25 µg/ml koncentracijos tirpalo. Siurblį naudojant pirmą kartą, Prialt gali būti mažesnės koncentracijos dėl įsisiurbimo į aparato paviršius ir (arba) pasklidimo kitose aparato ertmėse. Dėl to pirmąkart panaudojus Prialt po 14 dienų reikia rezervuarą ištuštinti ir pripildyti iš naujo. Po to siurblį reikia ištuštinti ir pripildyti iš naujo kas 60 dienų.