

**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

Prialt skirtas stiprių lėtinių skausmų gydymui suaugusiesiems, 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.

Pacientams reikia atlikti neuropsichiatrinį vertinimą prieš pradėdant ir pradėjus vartoti intratekalinį zikonotidą bei jo vartojimo metu ir nedelsiant tada, kai pasirodo bet kokių depresijos požymių ar simptomų. (Žr. 4.3, 4.8 ir 5.1 skyrius.).

#### Dozavimas

##### *Dozavimo pradžia*

Zikonotido dozavimą reikia pradėti *ne didesne kaip* 2,4 µg per parą doze ir ją titruoti kiekvienam pacientui individualiai, atsižvelgiant į atsaką į analgeziją ir nepageidaujamas reakcijas.

##### *Dozės titravimas*

Kas kart titruojant dozę reikia įvertinti dozavimo poreikius ir atitinkamai sureguliuoti siurblio infuzijos leidimo greitį, kad būtų pasiekta nauja dozė.

Pacientams dozę galima titruoti  $\leq 2,4$  µg per parą padalomis iki maksimalios 21,6 µg per parą dozės. Minimalus intervalas tarp didinamų dozių turi būti 24 valandos; saugumo sumetimais rekomenduojama dozes didinti 48 valandų arba ilgesniais intervalais. Didžiausia paros dozė yra 21,6 µg per parą (0,9 µg/h).

Medianinė atsaką sukianti paros dozė yra maždaug 6,0 µg, o placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu 75 % pacientų, kurių organizmas atsakė į terapiją, reikėjo  $\leq 9,6$  µg per parą dozės. Visgi siekiant sumažinti sunkių nepageidaujamų reakcijų, atsižvelgiant į klinikinės praktikos pranešimus,

pacientams, kurių organizmas reagavo į gydymą, gali reikėti mažesnės, maždaug 3,0–4,5 µg per parą dozės arba mažiau.

Nustatykite tinkamą intratekalinio zikonotido dozę pagal skausmo stiprumą, paciento atsaką į terapiją ir nepageidaujamų reakcijų apraiškas.

#### *Bendrieji šalutinio poveikio valdymo principai*

Reikalui esant, dozė gali būti mažinama bet koku kiekiu (arba infuzija nutraukiama visai), siekiant pašalinti nepageidaujamas reakcijas.

#### *Gydymo stabdymo taisyklė*

Jeigu gydymas neveiksmingas arba nepakankamai veiksmingas (tai yra, vartojant maksimalią toleruojamą dozę skausmas sumažėja mažiau kaip 20 %), jį reikia nutraukti. Gydytojas visada turi įvertinti naudą ir riziką individualiai kiekvienam pacientui.

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

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

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

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

#### *Senyviems $\geq 65$ metų pacientams*

Senyviems pacientams dozės keisti nebūtina, tačiau būtina atsižvelgti į tai, kad inkstų ir (arba) kepenų nepakankamumas dažniau pasitaiko  $\geq 65$  metų pacientams.

#### *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 praskiesti 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).

Zikonotidą vartojant pasireiškusių psichozės anamnezė.

Buęs bandymas nusižudyti arba mintys apie savižudybę vartojant zikonotidą (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Infekcija mikroinfuzijos vietoje, nekontroliuojamo kraujavimo diatezė ir stuburo kanalo obstrukcija, trikdanči cerebros spinalinio skysčio (CSS) apytaką.

#### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pacientams reikia atlikti neuropsichiatrinį vertinimą prieš pradėdant bei pradėjus vartoti intratekalinį zikonotidą, intratekalinio zikonotido vartojimo metu ir nedelsiant tada, kai pasirodo bet kokių depresijos požymių ar simptomų (žr. 4.3, 4.4 ir 4.8 skyrius). Prižiūrintieji asmenys turi nedelsdami kreiptis į gydytoją, jeigu pacientui pasireiškia nepageidaujamas poveikis, kuris gali būti pavojingas gyvybei.

##### Ilgalaikis vartojimas

Ilgalaikiuose atviruose klinikinuose 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 rbdomiolizės 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 galimybės; 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, paranoidines 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. Pacientams, kuriems prieš gydymą buvo pasireiškęs savižudiškas elgesys, yra didesnė minčių apie savižudybę pasireiškimo arba savižudiško elgesio rizika, todėl gydymo metu juos reikia stebėti labai atidžiai. Pacientams (ir pacientus prižiūrintiesiems asmenims) reikia patarti, kad kreiptųsi medicinos pagalbos, jeigu atsiranda minčių apie savižudybę požymių arba susijęs elgesys. Pacientams, kurie praeityje yra bandę nusižudyti zikonotido vartojimo metu, vėl skirti zikonotido negalima. Zikonotidas kontraindikuotinas pacientams, kurie zikonotido vartojimo metu bandė nusižudyti arba turėjo minčių apie savižudybę (4.3 skyrius).

### 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 jį 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).

Specifines 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 stabiliomis 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, paranoidinės 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 stabiliomis 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 nevirtoja 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 Prialt.

##### 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**

Prialt 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. Gydymo 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 eiseną (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 dažnas ( $\geq 1/10$ ).

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

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

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

Labai retas ( $< 1/10\ 000$ ).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemos klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos			sepsis, meningitas	
Imuninės sistemos sutrikimai				anafilaksinė reakcija <sup>a</sup>
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	

<b>Organų sistemos klasė</b>	<b>Labai dažnas</b>	<b>Dažnas</b>	<b>Nedažnas</b>	<b>Dažnis nežinomas</b>
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, cerebrovaskuliarinė 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 audinio sutrikimai		galūnių skausmai, raumenų skausmai, raumenų spazmai, raumenų mėšlungis, raumenų nusilpimas,	rabdomiolizė, miozitas, nugaros skausmai, raumenų tikas, sprando skausmas	



Organų sistemos klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
		artralgija, periferinis tinimas		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		šlapimo susilaikymas, apsunkinta šlapinimosi pradžia, dizurija, šlapimo nelaikymas	ūminis inkstų veiklos nepakankamumas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	nebūdinga eise na, astenija	nuovargis, karščiavimas, letargija, periferinė edema, sąstingis, griuvinėjimas, krūtinės skausmai, šalčio pojūtis, skausmai, nervingumo pojūtis, skausmų padidėjimas	vaikščiojimo sunkumai	
Tyrimai		padidėjęs kreatinfosfo kinazės 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 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 būklės 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.

Remiantis turimais duomenimis, negalima atmesti tikimybės, kad vartojant zikonotidą gali padidėti savižudybės rizika. Zikonotidas kontraindikuotinas pacientams, kurie zikonotido vartojimo metu bandė nusižudyti arba turėjo minčių apie savižudybę (4.3 skyrius). Pacientams rekomenduojama atlikti neuropsichiatrinį vertinimą prieš pradėdant bei pradėjus vartoti intratekalinį zikonotidą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

#### 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 per valandą). 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-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 būti uždelstas. Atsižvelgiant į analgezijos ir nepageidaujamų reakcijų pasireiškimą skiriant panašias dozes, rekomenduojamas minimalus intervalas tarp dozių didinimo yra 24 valandos; saugumo sumetimais rekomenduojama, kad intervalas būtų 48 valandos arba didesnis. 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 klirensio plazmoje (žr. 5.2 skyrių). Todėl su sisteminė ekspozicija susiję farmakologiniai efektai turėtų būti minimalūs.

Atsaką sukeliančios paros dozės mediana buvo maždaug 6,0  $\mu\text{g}$ , o maždaug 75 % pacientų, kurių organizmas atsakė į terapiją, reikėjo  $\leq 9,6 \mu\text{g}$  dozės per parą placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Visgi siekiant sumažinti sunkių nepageidaujamų reakcijų, atsižvelgiant į klinikinės praktikos pranešimus, pacientams, kurių organizmas atsako į gydymą, gali reikėti mažesnės, maždaug 3,0–4,5  $\mu\text{g}$  per parą dozės arba mažiau. Rimtų nepageidaujamų reakcijų sumažinimui rekomenduojama gydymą pradėti maža doze ir titruoti lėtai, visada atsižvelgiant į siaurą terapinį indeksą. Rekomenduojama 21,6  $\mu\text{g}$  maksimali paros dozė.

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.

Smūginės dozės skyrimo tyrimai rodo, kad smūginė dozė gali būti naudinga nustatant pacientus, kuriems ilgalaikis zikonotido vartojimas gali būti naudingas, tačiau smūginės dozės skyrimas gali lemti daugiau nepageidaujamų reakcijų nei taikant nepertraukiamą infuziją. Šie tyrimai rodo, kad alternatyvūs zikonotido skyrimo metodai yra galimi, tačiau dėl riboto pacientų skaičiaus rezultatai yra negalutiniai ir šiuo metu nepakanka 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 (piktybinis skausmas ir nepiktybinis skausmas; Staats ir kt., 2004)

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 <sup>a</sup> , n (%)	34 (47,9%)	7 (17,5%)	0,001
Pradinė zikonotido dozė	9,6 µg per parą (0,4 µg/h)		
Titracijos dažnis	kas 12 val.		
Koreguota <sup>b</sup> pradinė dozė	2,4 µg per parą (0,1 µg/h) arba mažesnė		
Koreguotas <sup>b</sup> titracijos dažnis	kas 24 val. iki didžiausios dozės arba analgezijos		
Dozė titracijos pabaigoje (µg/h)			
vidurkis	0,91		
mediana	0,60		
reikšmių sritis	0,074 – 9,36		

<sup>a</sup>Pacientais, 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 opiatų, nekeitė jų tipo nuo laikotarpio prieš infuziją.

<sup>b</sup>Siekiant užtikrinti geresnę toleravimą, reikėjo pakeisti protokolą, nes pasireiškė daug neurologinio nepageidaujamo poveikio atvejų ir daug tiriamųjų turėjo nutraukti gydymą. Nepageidaujamas poveikis buvo grįžtamas ir jo pasireiškimo dažnis sumažėjo sumažinus pradinę dozę bei sumažinus titracijos dažnį.

Tyrimo trukmė: penkios paros

SP – standartinė paklaida.

Studijų 96-002 veiksmingumo rezultatai (nepiktybinis skausmas; Wallace ir kt., 2006)

Parametras	Pradinis gydymo paskyrimas		p vertė
	Zikonotidas (n = 169) <sup>b</sup>	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 <sup>a</sup> , n (%)	57 (33,7%)	11 (12,8%)	< 0,001
Pradinė zikonotido dozė	9,6 µg per parą (0,4 µg/h)		
Titracijos dažnis	kas 24 val. iki analgezijos, didžiausios dozės arba NP		
Titracijos laikas (h) ir dozė (µg/h)	0–24      0,4 24–48      0,9 48–72      1,8 72–96      3,4 96–120     5,3 120–144    7,0		
Peržiūrėta <sup>c</sup> pradinė dozė	2,4 µg per parą (0,1 µg/h)		
Peržiūrėtas <sup>c</sup> titracijos dažnis	kas 24 val. iki didžiausios dozės arba analgezijos		
Peržiūrėtas <sup>c</sup> titracijos laikas (h) ir dozė (µg/h)	0–24      0,1 24–48      0,2 48–72      0,3 72–96      0,6 96–120     1,2 120–144    2,4		
Dozė titracijos pabaigoje (µg/h)			
vidurkis	1,02		
mediana	0,50		
reikšmių sritis	0,019 - 9,60		

<sup>a</sup>Pacientais, 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.

<sup>b</sup>164 pacientai pateikė VASIS rodiklius zikonotidui titracijos pabaigoje.

<sup>c</sup>Siekiant užtikrinti geresnę toleravimą, reikėjo pakeisti protokolą, nes vartojant dideles dozes pasireiškė nepageidaujamas poveikis.

Tyrimo trukmė: šešios paros su dar 5 paromis palaikomojo gydymo ambulatorinėmis sąlygomis pacientams, kurių organizmas atsakė į gydymą.

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, dauguma jų pasireiškė skyrus mažesnę 2,4 µg per parą (0,1 µg/h) pradinę dozę. Titruoti buvo leidžiama praėjus ne mažiau kaip 24 valandoms, o dozės didinimas buvo ribojamas iki 1,2–2,4 µg per parą.

#### Studijų 301 veiksmingumo rezultatai (gydymui atsparus skausmas; Rauck ir kt., 2006)

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 <sup>a</sup> , n (%)	18 (16,1%)	13 (12,0%)	0,390
Pradinė zikonotido dozė	2,4 µg per parą (0,1 µg/h)		
Titracijos dažnis	ne anksčiau kaip po 24 val.		
Titracijos dozė	ribota 1,2–2,4 µg per parą (0,05–0,10 µg/h)		
Dozė titracijos pabaigoje (µg/h)			
vidurkis	0,29		
mediana	0,25		
reikšmių sritis	0,0 – 0,80		

<sup>a</sup>Pacientais, kurių organizmas atsakė į gydymą, laikomi pacientai, kurie patyrė ≥ 30% VASIS rodiklio sumažėjimą, lyginant su rodikliu gydymo pradžioje.

Tyrimo trukmė: 21 para

SP – standartinė paklaida.

#### Poregistracinio laikotarpio patirtis

Po registracijos ir pateikimo į rinką paskelbti <100 pacientų, ilgalaikiai skausmo malšinimo terapijai vartojusių tik zikonotidą, realiojo pasaulio duomenys. Pacientams, reagavusiems į pradinę bandomąją dozę (apie 50 % pacientų), saugus ir veiksmingas zikonotido vartojimas gydymą pradėjus maža doze, titruojant mažomis padalomis ir sumažinus titravimo dažnį, pasiektas skausmo malšinamasis poveikis su palankesniais saugumo duomenimis, palyginti su didele pradine doze ir staigiu titravimu.

#### 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). Intratekalųjų zikonotidą skiriant papildomai su stabiliomis intratekalinio morfino dozėmis, kaip ir pradėdant 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 <sub>1/2</sub> (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<sub>1/2</sub> = 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<sub>max</sub>; 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 (≤ 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. 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 sudėtinuose 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<sub>1/2</sub> = 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 nuolatinėse intratekalinių infuzijų tyrimuose su žiurkėmis ir šunimis poveikis elgsenai pasireiškė skiriant  $\geq 8$  kartus didesnes dozes nei maksimali rekomenduojama 21,6  $\mu\text{g}$  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 nekeltų, 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 vaistinio preparato stabilumas vartojimo metu išlieka 60 dienų, kai temperatūra 37 °C.

Jei vaistinis preparatas skiedžiamas, mikrobiologiniam saugumui užtikrinti jis turi būti nedelsiant perpilamas į infuzijos siurblių. Nesuvartojus iškart, už praskiesto vaistinio preparato laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas, tačiau paprastai ilgiau nei 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje laikyti negalima, nebent skiedimas buvo vykdomas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis 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 vaistinį preparatą reikia praskiesti, prieš vartojimą Prial 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 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.

Specialiausias siurblio naudojimo nuorodas pateikia gamintojas.

Nustatyta, kad Prialat cheminiu ir fizikiniu požūriu suderinamas su implantuojamu „Synchromed“ siurbliu ir išoriniu „CADD–Micro“ siurbliu, kai vaistinio preparato koncentracija atitinka aukščiau nurodytąją. Naudojant „Synchromed“ siurbli, kuris nebuvo ankščiau naudotas su vaistiniais preparatais, vaistinio 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“ siurbli, kuris buvo ankščiau naudotas su vaistiniais preparatais, Prialat cheminis ir fizikinis stabilumas vartojimo metu išlieka 60 dienų, kai temperatūra 37 °C. Naudojant „CADD–Micro“ siurbli, vaistinis preparatas išliko stabilus 21 dieną kambario temperatūroje.

Techniniai duomenys pateikiami tik informacijai, jie neturi riboti sveikatos priežiūros specialistų pasirinkimo. Prialat sūleidimui 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 Prialat, 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 siurbli tris kartus 2 mililitrais 25 µg/ml koncentracijos Prialat. Siurbli naudojant pirmą kartą, Prialat gali būti mažesnės koncentracijos dėl įsisiurbimo į aparato paviršius ir (arba) pasklidimo kitose aparato ertmėse. Dėl to pirmąkart panaudojus Prialat, po 14 dienų reikia rezervuarą ištuštinti ir pripildyti iš naujo. Po to siurbli reikia ištuštinti ir pripildyti iš naujo kas 60 dienų.

Prieš Prialat 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. REGISTRUOTOJAS**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Vokietija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2005 m. vasario 21 d.  
Paskutinio perregistravimo data 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

Prialt skirtas stiprių lėtinių skausmų gydymui suaugusiesiems, 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.

Pacientams reikia atlikti neuropsichiatrinį vertinimą prieš pradėdant ir pradėjus vartoti intratekalinį zikonotidą bei jo vartojimo metu ir nedelsiant tada, kai pasirodo bet kokių depresijos požymių ar simptomų. (Žr. 4.3, 4.8 ir 5.1 skyrius.).

#### Dozavimas

##### *Dozavimo pradžia*

Zikonotido dozavimą reikia pradėti *ne didesne kaip* 2,4 µg per parą doze ir ją titruoti kiekvienam pacientui individualiai, atsižvelgiant į atsaką į analgeziją ir nepageidaujamas reakcijas.

##### *Dozės titravimas*

Kas kart titruojant dozę reikia įvertinti dozavimo poreikius ir atitinkamai sureguliuoti siurblio infuzijos leidimo greitį, kad būtų pasiekta nauja dozė.

Pacientams dozę galima titruoti  $\leq 2,4$  µg per parą padalomis iki maksimalios 21,6 µg per parą dozės. Minimalus intervalas tarp didinančių dozių turi būti 24 valandos; saugumo sumetimais rekomenduojama dozes didinti 48 valandų arba ilgesniais intervalais. Didžiausia paros dozė yra 21,6 µg per parą (0,9 µg/h).

Medianinė atsaką sukianti paros dozė yra maždaug 6,0 µg, o placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu 75 % pacientų, kurių organizmas atsakė į terapiją, reikėjo ≤9,6 µg per parą dozės. Visgi siekiant sumažinti sunkių nepageidaujamų reakcijų, atsižvelgiant į klinikinės praktikos pranešimus, pacientams, kurių organizmas reagavo į gydymą, gali reikėti mažesnės, maždaug 3,0–4,5 µg per parą dozės arba mažiau.

Nustatykite tinkamą intratekalinio zikonotido dozę pagal skausmo stiprumą, paciento atsaką į terapiją ir nepageidaujamų reakcijų apraiškas.

#### *Bendrieji šalutinio poveikio valdymo principai*

Reikalui esant, dozė gali būti mažinama bet koku kiekiu (arba infuzija nutraukiama visai), siekiant pašalinti nepageidaujamas reakcijas.

#### *Gydymo stabdymo taisyklė*

Jeigu gydymas neveiksmingas arba nepakankamai veiksmingas (tai yra, vartojant maksimalią toleruojamą dozę skausmas sumažėja mažiau kaip 20 %), jį reikia nutraukti. Gydytojas visada turi įvertinti naudą ir riziką individualiai kiekvienam pacientui.

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

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

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

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

#### *Senyviems ≥65 metų pacientams*

Senyviems pacientams dozės keisti nebūtina, tačiau būtina atsižvelgti į tai, kad inkstų ir (arba) kepenų nepakankamumas dažniau pasitaiko ≥65 metų pacientams.

#### *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 praskiesti 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).

Zikonotidą vartojant pasireiškios psichozės anamnezė.

Buvęs bandymas nusižudyti arba mintys apie savižudybę vartojant zikonotidą (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Infekcija mikroinfuzijos vietoje, nekontroliuojamo kraujavimo diatezė ir stuburo kanalo obstrukcija, trikdanči cerebros spinalinio skysčio (CSS) apytaką.

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientams reikia atlikti neuropsichiatrinį vertinimą prieš pradėdant bei pradėjus vartoti intratekalinį zikonotidą, intratekalinio zikonotido vartojimo metu ir nedelsiant tada, kai pasirodo bet kokių depresijos požymių ar simptomų (žr. 4.3, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Prižiūrintieji asmenys turi nedelsdami kreiptis į gydytoją, jeigu pacientui pasireiškia nepageidaujamas poveikis, kuris gali būti pavojingas gyvybei.

#### 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 nociceptinių 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 rbdomiolizės 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 galimybės; 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, paranoidines 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. Pacientams, kuriems prieš gydymą buvo pasireiškęs savižudiškas elgesys, yra didesnė minčių apie savižudybę pasireiškimo arba savižudiško elgesio rizika, todėl gydymo metu juos reikia stebėti labai atidžiai. Pacientams (ir pacientus prižiūrintiesiems asmenims) reikia patarti, kad kreiptųsi medicinos pagalbos, jeigu atsiranda minčių apie savižudybę požymių arba susijęs elgesys. Pacientams, kurie praeityje yra bandę nusižudyti zikonotido vartojimo metu, vėl skirti zikonotido negalima. Zikonotidas kontraindikuotinas pacientams, kurie zikonotido vartojimo metu bandė nusižudyti arba turėjo minčių apie savižudybę (4.3 skyrius).

#### 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).

Specifines 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 stabiliomis 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, paranoidinės 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 stabiliomis 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 Prialt.

##### 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**

Prialt 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. Gydymo trukmė įvairavo nuo vienos valandos boluso 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 dažnas ( $\geq 1/10$ ).

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

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

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

Labai retas ( $< 1/10\ 000$ ).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemos klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos			sepsis, meningitas	
Imuninės sistemos sutrikimai				anafilaksinė reakcija <sup>a</sup>
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	



<b>Organų sistemos klasė</b>	<b>Labai dažnas</b>	<b>Dažnas</b>	<b>Nedažnas</b>	<b>Dažnis nežinomas</b>
Nervų sistemos sutrikimai	galvos svaigimas, nistagmas, atminties sutrikimai, galvos skausmas, somnolencija	dizartriija, 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, cerebrovaskuliarinė 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, raumenų mėšlungis,	rabdomiolizė, miozitas, nugaros skausmai, raumenų	

Organų sistemos klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
audinio sutrikimai		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 eise na, astenija	nuovargis, karščiavimas, letargija, periferinė edema, sąstingis, griuvinėjimas, krūtinės skausmai, šalčio pojūtis, skausmai, nervingumo pojūtis, skausmų padidėjimas	vaikščiojimo sunkumai	
Tyrimai		padidėjęs kreatinfosfo kinazės 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 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.

Remiantis turimais duomenimis, negalima atmesti tikimybės, kad vartojant zikonotidą gali padidėti savižudybės rizika. Zikonotidas kontraindikuotinas pacientams, kurie zikonotido vartojimo metu bandė nusižudyti arba turėjo minčių apie savižudybę (4.3 skyrius). Pacientams rekomenduojama atlikti neuropsichiatrinį vertinimą prieš pradėdant bei pradėjus vartoti intratekalinį zikonotidą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

#### 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 per valandą). 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 praėdavo 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-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 būti uždelstas. Atsižvelgiant į analgezijos ir nepageidaujamų reakcijų pasireiškimą skiriant panašias dozes, rekomenduojamas minimalus intervalas tarp dozių didinimo yra 24 valandos; saugumo sumetimais rekomenduojama, kad intervalas būtų 48 valandos arba didesnis. Reikalui esant, dozė gali būti mažinama bet koku kiekiu (arba infuzija nutraukiama visai), siekiant pašalinti nepageidaujamą reakcijas.

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 buvo maždaug 6,0  $\mu\text{g}$ , o maždaug 75 % pacientų, kurių organizmas atsakė į terapiją, reikėjo  $\leq 9,6 \mu\text{g}$  dozės per parą placebo kontroliuojamuose tyrimuose. Visgi siekiant sumažinti sunkių nepageidaujamų reakcijų, atsižvelgiant į klinikinės praktikos pranešimus, pacientams, kurių organizmas atsako į gydymą, gali reikėti mažesnės, maždaug 3,0–4,5  $\mu\text{g}$  per parą dozės arba mažiau. Rimtų nepageidaujamų reakcijų sumažinimui rekomenduojama gydymą pradėti maža doze ir titruoti lėtai, visada atsižvelgiant į siaurą terapinį indeksą. Rekomenduojama 21,6  $\mu\text{g}$  maksimali paros dozė.

Nėra įrodymų, jog pacientams galėtų vystytis farmakologinis pripratimas prie zikonotido. Tačiau dėl duomenų stokos negalima atmesti pripratimo vystymosi galimybes. 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.

Smūginės dozės skyrimo tyrimai rodo, kad smūginė dozė gali būti naudinga nustatant pacientus, kuriems ilgalaikis zikonotido vartojimas gali būti naudingas, tačiau smūginės dozės skyrimas gali lemti daugiau nepageidaujamų reakcijų nei taikant nepertraukiamą infuziją. Šie tyrimai rodo, kad alternatyvūs zikonotido skyrimo metodai yra galimi, tačiau dėl riboto pacientų skaičiaus rezultatai yra negalutiniai ir šiuo metu nepakanka 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 (piktybinis skausmas ir nepiktybinis skausmas; Staats ir kt., 2004)

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 <sup>a</sup> , n (%)	34 (47,9%)	7 (17,5%)	0,001
Pradinė zikonotido dozė	9,6 µg per parą (0,4 µg/h)		
Titracijos dažnis	kas 12 val.		
Koreguota <sup>b</sup> pradinė dozė	2,4 µg per parą (0,1 µg/h) arba mažesnė		
Koreguotas <sup>b</sup> titracijos dažnis	kas 24 val. iki didžiausios dozės arba analgezijos		
Dozė titracijos pabaigoje (µg/h)			
vidurkis	0,91		
mediana	0,60		
reikšmių sritis	0,074 – 9,36		

<sup>a</sup>Pacientais, 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 opiatų, nekeitė jų tipo nuo laikotarpio prieš infuziją.

<sup>b</sup>Siekiant užtikrinti geresnę toleravimą, reikėjo pakeisti protokolą, nes pasireiškė daug neurologinio nepageidaujamo poveikio atvejų ir daug tiriamųjų turėjo nutraukti gydymą. Nepageidaujamas poveikis buvo grįžtamas ir jo pasireiškimo dažnis sumažėjo sumažinus pradinę dozę bei sumažinus titracijos dažnį.

Tyrimo trukmė: penkios paros

SP – standartinė paklaida.

Studijų 96-002 veiksmingumo rezultatai (nepiktybinis skausmas; Wallace ir kt., 2006)

Parametras	Pradinis gydymo paskyrimas		p vertė
	Zikonotidas (n = 169) <sup>b</sup>	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 <sup>a</sup> , n (%)	57 (33,7%)	11 (12,8%)	< 0,001
Pradinė zikonotido dozė	9,6 µg per parą (0,4 µg/h)		
Titracijos dažnis	kas 24 val. iki analgezijos, didžiausios dozės arba NP		
Titracijos laikas (h) ir dozė (µg/h)	0–24      0,4 24–48      0,9 48–72      1,8 72–96      3,4 96–120     5,3 120–144    7,0		
Peržiūrėta <sup>c</sup> pradinė dozė	2,4 µg per parą (0,1 µg/h)		
Peržiūrėtas <sup>c</sup> titracijos dažnis	kas 24 val. iki didžiausios dozės arba analgezijos		
Peržiūrėtas <sup>c</sup> titracijos laikas (h) ir dozė (µg/h)	0–24      0,1 24–48      0,2 48–72      0,3 72–96      0,6 96–120     1,2 120–144    2,4		
Dozė titracijos pabaigoje (µg/h)			
vidurkis	1,02		
mediana	0,50		
reikšmių sritis	0,019 - 9,60		

<sup>a</sup>Pacientais, 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.

<sup>b</sup>164 pacientai pateikė VASIS rodiklius zikonotidui titracijos pabaigoje.

<sup>c</sup>Siekiant užtikrinti geresnę toleravimą, reikėjo pakeisti protokolą, nes vartojant dideles dozes pasireiškė nepageidaujamas poveikis.

Tyrimo trukmė: šešios paros su dar 5 paromis palaikomojo gydymo ambulatorinėmis sąlygomis pacientams, kurių organizmas atsakė į gydymą.

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, dauguma jų pasireiškė skyrus mažesnę 2,4 µg per parą (0,1 µg/h) pradinę dozę. Titruoti buvo leidžiama praėjus ne mažiau kaip 24 valandoms, o dozės didinimas buvo ribojamas iki 1,2–2,4 µg per parą.

#### Studijų 301 veiksmingumo rezultatai (gydymui atsparus skausmas; Rauck ir kt., 2006)

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 <sup>a</sup> , n (%)	18 (16,1%)	13 (12,0%)	0,390
Pradinė zikonotido dozė	2,4 µg per parą (0,1 µg/h)		
Titracijos dažnis	ne anksčiau kaip po 24 val.		
Titracijos dozė	ribota 1,2–2,4 µg per parą (0,05–0,10 µg/h)		
Dozė titracijos pabaigoje (µg/h)			
vidurkis	0,29		
mediana	0,25		
reikšmių sritis	0,0 – 0,80		

<sup>a</sup>Pacientais, kurių organizmas atsakė į gydymą, laikomi pacientai, kurie patyrė ≥ 30% VASIS rodiklio sumažėjimą, lyginant su rodikliu gydymo pradžioje.

Tyrimo trukmė: 21 para

SP – standartinė paklaida.

#### Poregistracinio laikotarpio patirtis

Po registracijos ir pateikimo į rinką paskelbti <100 pacientų, ilgalaikiai skausmo malšinimo terapijai vartojusių tik zikonotidą, realiojo pasaulio duomenys. Pacientams, reagavusiems į pradinę bandomąją dozę (apie 50 % pacientų), saugus ir veiksmingas zikonotido vartojimas gydymą pradėjus maža doze, titruojant mažomis padalomis ir sumažinus titravimo dažnį, pasiektas skausmo malšinamasis poveikis su palankesniais saugumo duomenimis, palyginti su didele pradine doze ir staigiu titravimu.

#### 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). Intratekalųjų zikonotidą skiriant papildomai su stabiliomis intratekalinio morfino dozėmis, kaip ir pradėdant 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 <sub>1/2</sub> (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<sub>1/2</sub> = 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<sub>max</sub>; 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 (≤ 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. 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 sudėtinuose 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<sub>1/2</sub> = 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 klirensio 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 nuolatinų intratekalinių infuzijų tyrimuose su žiurkėmis ir šunimis poveikis elgsenai pasireiškė skiriant  $\geq 8$  kartus didesnes dozes nei maksimali rekomenduojama 21,6  $\mu\text{g}$  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 nekeltų, 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 vaistinio preparato stabilumas vartojimo metu išlieka 60 dienų, kai temperatūra 37°C.

Jei vaistinis preparatas skiedžiamas, mikrobiologiniam saugumui užtikrinti jis turi būti nedelsiant perpilamas į infuzijos siurblių. Nesuvartojus iškart, už praskiesto vaistinio preparato laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas, tačiau paprastai ilgiau nei 24 valandas 2°C – 8°C temperatūroje laikyti negalima, nebent skiedimas buvo vykdomas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis 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 vaistinį preparatą reikia praskiesti, prieš vartojimą Prial 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 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.

Specialiausias siurblio naudojimo nuorodas pateikia gamintojas.

Nustatyta, kad Prialt cheminiu ir fizikiniu požūriu suderinamas su implantuojamu „Synchromed“ siurbliu ir išoriniu „CADD–Micro“ siurbliu, kai vaistinio preparato koncentracija atitinka aukščiau nurodytąją. Naudojant „Synchromed“ siurbli, kuris nebuvo anksčiau naudotas su vaistiniais preparatais, vaistinio 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“ siurbli, kuris buvo anksčiau naudotas su vaistiniais preparatais, Prialt cheminis ir fizikinis stabilumas vartojimo metu išlieka 60 dienų, kai temperatūra 37°C. Naudojant „CADD–Micro“ siurbli, vaistinis preparatas išliko stabilus 21 dieną kambario temperatūroje.

Techniniai duomenys pateikiami tik informacijai, jie neturi riboti sveikatos priežiūros specialistų pasirinkimo. Prialt suleidimui 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 siurbli tris kartus 2 mililitrais 25 µg/ml koncentracijos Prialt. Siurbli naudojant pirmą kartą, Prialt gali būti mažesnės koncentracijos dėl įsisiurbimo į aparato paviršius ir (arba) pasklidimo kitose aparato ertmėse. Dėl to pirmą kart panaudojus Prialt, po 14 dienų reikia rezervuarą ištuštinti ir pripildyti iš naujo. Po to siurbli 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. REGISTRUOTOJAS**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Vokietija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO 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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2005 m. vasario 21 d.  
Paskutinio perregistravimo data 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 REGISTRUOTOJUI**
- 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 REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI 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 vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/04/302/004

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**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****FLAKONAS****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 vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/04/302/004

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**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:**

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

**2 ml:**

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

**5 ml:**

Kiekviename ml yra 100 mikrogramų 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.

**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 vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO 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 vaistas.

**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**

**FLAKONAS**

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

Prialt 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 povoratinclinę 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).
- jeigu zikonotido vartojimo metu bandėte nusižudyti arba galvojote apie savižudybę.

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pacientams reikia atlikti neuropsichiatrinį vertinimą prieš pradėdami bei pradėjus vartoti intratekalinį zikonotidą ir jo vartojimo metu bei nedelsiant tada, kai pasirodo bet kokių depresijos požymių ar simptomų.

Prižiūrintieji asmenys turi nedelsdami kreiptis į gydytoją, jeigu pacientui pasireiškia nepageidaujamas poveikis, kuris gali būti pavojingas gyvybei.

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 nevirtoja kontracepcijos priemonių.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

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

### **Prialt sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto didžiausioje rekomenduojamoje į povoratinklinę ertmę leidžiamoje dozėje (21,6 mikrogramų 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 didesnė kaip* 2,4 mikrogramų per parą. Gydytojas, labai lėtai keisdamas dozę, gali nustatyti Jums reikiamą Prialt dozę pagal Jūsų skausmo stiprumą, pridėdamas ne daugiau kaip 2,4 mikrogramų per parą. Maksimali dozė yra 21,6 mikrogramo per parą. Gydymo pradžioje gydytojas gali didinti Jūsų dozę kas 1–2 dienas arba 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 siurblių naujo tirpalo.

Skausmas gali būti malšinamas laipsniškai, labai lėtai keičiant Prialt dozę. 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 rečiau kaip 1 iš 100 asmenų) 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 rečiau kaip 1 iš 100 asmenų) yra būklė (prieuolis), 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 rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).
- Rabdomiolizė (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų) 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 rečiau kaip 1 iš 100 asmenų) – buvimo be sąmonės būklė su pasunkėjusiu reagavimu ar judrumu.
- Anafilaksinė reakcija (dažnio negalima apskaičiuoti pagal turimus duomenis) – sunki alerginė reakcija, kurios požymiai yra staiga prasidėjęs švokštimas, pasunkėjęs kvėpavimas, skausmas krūtinėje, akių voku, veido arba lūpų patinimas, išbėrimas ar niežulys (ypač apimantis visą kūną).

### **Kitas šalutinis poveikis**

#### **Labai dažni (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)**

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 rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)**

sumažėjęs apetitas, nerimas ar nerimo padidėjimas, haliucinacijos, negalėjimas užmigti ar miegoti, ažiatacija, 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 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 rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)**

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 vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

Jei vaistas skiedžiamas, mikrobiologiniam saugumui užtikrinti jis turi būti nedelsiant perpilamas į infuzijos siurblį. Nesuvartojus iškart, už praskiesto vaisto laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas, tačiau paprastai ilgiau nei 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje laikyti negalima, nebent skiedimas buvo 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 (infuzija). Tirpalas yra skaidrus ir bespalvis. Prialt tiekiamas pakuotėse, kuriose yra po vieną 20 ml talpos flakoną.

### Registruotojas:

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Vokietija

### Gamintojas:

HWI development GmbH  
Straßburger Straße 77  
77767 Appenweier  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

**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 vaistinį preparatą reikia praskiesti, 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.

Specialiausias siurblio naudojimo nuorodas pateikia gamintojas.



Nustatyta, kad Prialat cheminiu ir fizikiniu požiūriu suderinamas su implantuojamu „Synchromed“ siurbliu ir išoriniu „CADD–Micro“ siurbliu, kai vaistinio preparato koncentracija atitinka aukščiau nurodytąją. Naudojant „Synchromed“ siurbli, kuris nebuvo anksčiau naudotas su vaistiniais preparatais, vaistinio 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“ siurbli, kuris buvo anksčiau naudotas su vaistiniais preparatais, Prialat cheminis ir fizikinis stabilumas vartojimo metu išlieka 60 dienų, kai temperatūra 37 °C. Naudojant „CADD–Micro“ siurbli, vaistinis preparatas išliko stabilus 21 dieną kambario temperatūroje.

Techniniai duomenys pateikiami tik informacijai, jie neturi riboti sveikatos priežiūros specialistų pasirinkimo. Zikonotido suleidimui 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 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 siurbli tris kartus 2 mililitrais 25 µg/ml koncentracijos tirpalo. Siurbli naudojant pirmą kartą, Prialat gali būti mažesnės koncentracijos dėl įsisiurbimo į aparato paviršius ir (arba) pasklidimo kitose aparato ertmėse. Dėl to pirmą kart panaudojus Prialat po 14 dienų reikia rezervuarą ištuštinti ir pripildyti iš naujo. Po to siurbli 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 suaugusiesiems, kuriems reikia leisti skausmą malšinantį vaistą į povoratinclinę 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).
- jeigu zikonotido vartojimo metu bandėte nusižudyti arba galvojote apie savižudybę.

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pacientams reikia atlikti neuropsichiatrinį vertinimą prieš pradėdami vartoti intratekalinį zikonotidą ir jo vartojimo metu bei nedelsiant tada, kai pasirodo bet kokių depresijos požymių ar simptomų.

Prižiūrintieji asmenys turi nedelsdami kreiptis į gydytoją, jeigu pacientui pasireiškia nepageidaujamas poveikis, kuris gali būti pavojingas gyvybei.

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 nevirtoja kontracepcijos priemonių.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

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

### **Prialt sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto didžiausioje rekomenduojamoje į povoratinklinę ertmę leidžiamoje dozėje (21,6 mikrogramų 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 didesnė kaip* 2,4 mikrogramų per parą. Gydytojas, labai lėtai keisdamas dozę, gali nustatyti Jums reikiamą Prialt dozę pagal Jūsų skausmo stiprumą, pridėdamas ne daugiau kaip 2,4 mikrogramų per parą. Maksimali dozė yra 21,6 mikrogramo per parą. Gydymo pradžioje gydytojas gali didinti Jūsų dozę kas 1–2 dienas arba 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 siurblių naujo tirpalo.

Skausmas gali būti malšinamas laipsniškai, labai lėtai keičiant Prialt dozę. 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 rečiau kaip 1 iš 100 asmenų) 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 rečiau kaip 1 iš 100 asmenų) yra būklė (prieuolis), 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 rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).
- Rabdomiolizė (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų) 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 rečiau kaip 1 iš 100 asmenų) – buvimo be sąmonės būklė su pasunkėjusiu reagavimu ar judrumu.
- Anafilaksinė reakcija (dažnio negalima apskaičiuoti pagal turimus duomenis) – sunki alerginė reakcija, kurios požymiai yra staiga prasidėjęs švokštimas, pasunkėjęs kvėpavimas, skausmas krūtinėje, akių voku, veido arba lūpų patinimas, išbėrimas ar niežulys (ypač apimantis visą kūną).

### **Kitas šalutinis poveikis**

#### **Labai dažni (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)**

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 rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)**

sumažėjęs apetitas, nerimas ar nerimo padidėjimas, haliucinacijos, negalėjimas užmigti ar miegoti, ažiatacija, 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 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 rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)**

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 vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

Jei vaistas skiedžiamas, mikrobiologiniam saugumui užtikrinti jis turi būti nedelsiant perpilamas į infuzijos siurblių. Nesuvartojus iškart, už praskiesto vaisto laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas, tačiau paprastai ilgiau nei 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje laikyti negalima, nebent skiedimas buvo 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 (infuzija). 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.

### Registruotojas:

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Vokietija

### Gamintojas:

HWI development GmbH  
Straßburger Straße 77  
77767 Appenweier  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

**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 vaistinį preparatą reikia praskiesti, 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.

Specialiausias siurblio naudojimo nuorodas pateikia gamintojas.



Nustatyta, kad Prialt cheminiu ir fizikiniu požiūriu suderinamas su implantuojamu „Synchromed“ siurbliu ir išoriniu „CADD–Micro“ siurbliu, kai vaistinio preparato koncentracija atitinka aukščiau nurodytąją. Naudojant „Synchromed“ siurblių, kuris nebuvo anksčiau naudotas su vaistiniais preparatais, vaistinio 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“ siurblių, kuris buvo anksčiau naudotas su vaistiniais preparatais, Prialt cheminis ir fizikinis stabilumas vartojimo metu išlieka 60 dienų, kai temperatūra 37°C. Naudojant „CADD–Micro“ siurblių, vaistinis preparatas išliko stabilus 21 dieną kambario temperatūroje.

Techniniai duomenys pateikiami tik informacijai, jie neturi riboti sveikatos priežiūros specialistų pasirinkimo. Zikonotido suleidimui 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 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 siurblių tris kartus 2 mililitrais 25 µg/ml koncentracijos tirpalo. Siurblių naudojant pirmą kartą, Prialt gali būti mažesnės koncentracijos dėl įsisiurbimo į aparato paviršius ir (arba) pasklidimo kitose aparato ertmėse. Dėl to pirmą kart panaudojus Prialt po 14 dienų reikia rezervuarą ištuštinti ir pripildyti iš naujo. Po to siurblių reikia ištuštinti ir pripildyti iš naujo kas 60 dienų.