

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Prialt 25 mikrogrami/ml šķīdums infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml šķīduma satur 25 µg zikonotīda (*ziconotide*) (acetāta veidā).

Katrs 20 ml flakons satur 500 µg zikonotīda (acetāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām (infūzijām).

Caurspīdīgs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zikonotīds ir paredzēts stipru, hronisku sāpju ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nepieciešama intratekalā (IT) anestēzija.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar zikonotīdu var veikt tikai intratekālajā zāļu ievadīšanā pieredzējuši ārsti.

Devas

Pieaugušie (ieskaitot vecākus pacientus ≥ 65 g.v.)

Ieteicamā sākotnējā zikonotīda deva ir 2,4 µg/dienā un tā ir jātitrē katram pacientam individuāli atkarībā no pacienta analgētisko līdzekļu atbildes reakcijas un blakusparādībām. Pacienti var palielināt devu par $\leq 2,4$ µg/dienā, līdz maksimālai devai 21,6 µg/dienā. Minimālais intervāls starp devu palielināšanām ir 24 stundas, ieteicamais intervāls drošuma apsvērumu dēļ ir 48 stundas un vairāk. Nepieciešamības gadījumā devu var samazināt par jebkuru daudzumu (ieskaitot infūzijas pārtraukšanu) blakusparādību ārstēšanai. Apmēram 75% pacientu ar apmierinošu reakciju uz ārstēšanu, ir nepieciešama deva $\leq 9,6$ µg/dienā.

Nieru darbības traucējumi

Nav veikti pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Ievadot zikonotīdu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, jāievēro piesardzības pasākumi.

Aknu darbības traucējumi

Nav veikti pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Ievadot zikonotīdu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzības pasākumi.

Pediatriskā populācija

Zikonotīda drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Intratekālai lietošanai.

Zikonotīds jāievada kā nepārtraukta infūzija caur intratekālo katetru, izmantojot ārējo vai iekšējo implantēto mehānisko infūzijas sūkni, kas spēj ievadīt precīzu infūzijas daudzumu. Tā kā sekundārā meningīta risks pēc ilgstošas intratekālas telpas katetrizācijas ir lielāks, lietojot ārējā katetra infūzijas sistēmu, ieteicams izmantot iekšējās sistēmas zikonotīda ievadīšanai ilgākajos periodos (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ārējā katetra sistēmu vajadzētu lietot tikai tad, ja nevar implantēt iekšējo sistēmu.

Kad jāievada neliela zikonotīda deva, piemēram, sākot titrēšanu, zikonotīds pirms lietošanas jāatšķaida ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām bez konservantiem (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana kopā ar IT ķīmijterapiju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ilgstoša lietošana

Kaut arī zikonotīds tika pētīts ilgtermiņā, atklātos efektivitātes un drošuma klīniskajos pētījumos, netika veikti kontrolēti pētījumi, kas ilga vairāk par 3 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu). Netika izslēgta ilgstoša vietējā toksiskā iedarbība uz muguras smadzenēm, ar to saistīti klīniskie dati ir ierobežoti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tāpēc ilgstošas ārstēšanas gadījumā jāievēro piesardzības pasākumi.

Infekciju risks

Zāļu ievadīšana intratekāajā (IT) ceļā ietver potenciāli smagu infekciju risku, tādu kā meningīts, kas var apdraudēt dzīvību. Sakarā ar mikroorganismu iekļūšanu caur katetru vai infūzijas sistēmu nejaušu inficēšanu, meningīts ir zināma komplikācija zāļu intratekālai ievadīšanai, īpaši lietojot ārējās sistēmas.

Pacientiem un ārstiem jāuzmanās, ja parādās meningīta tipiskie simptomi un pazīmes.

Katetra gala zemāks novietojums var samazināt ar zikonotīdu saistītu neiroloģisku blakusparādību biežumu. Rūpīgi jāapsver katetra gala novietojums, lai nodrošinātu adekvātu pieeju muguras nociceptīviem segmentiem, samazinot zāļu koncentrāciju smadzeņu līmeņos.

Tikai neliels skaits pacientu vienlaicīgi saņēma sistēmisko ķīmijterapiju un IT zikonotīdu. Jāievēro piesardzības pasākumi, ievadot zikonotīdu pacientiem, kas saņem sistēmisko ķīmijterapiju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kreatīnkināzes līmeņa paaugstināšanās

Kreatīnkināzes līmeņa paaugstināšanos, kas parasti norit bez simptomiem, bieži novēro pacientiem, kuri lieto intratekālo zikonotīdu. Kreatīnkināzes līmeņa strauju paaugstināšanos novēro reti. Tomēr ieteicama kreatīnkināzes līmeņa novērošana. Kreatīnkināzes līmeņa straujas paaugstināšanās vai

klīniski nozīmīgas paaugstināšanās gadījumā vienlaicīgi ar miopātijas vai rabdomiolīzes klīniskām pazīmēm jāapsver zikonotīda lietošanas pārtraukšana.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Paaugstinātas jutības reakcijas, ieskaitot anafilaktisko šoku, netika novērotas klīniskos pētījumos un IT ceļā ievadīta zikonotīda imunogenitāte ir zema. Tomēr nevar izslēgt smago alerģisko reakciju iespēju un ir saņemti spontāni ziņojumi par anafilaktiskām reakcijām.

Kognitīvas un neiropsihiskas blakusparādības

Bieži novēro kognitīvās un neiropsihiskās blakusparādības pacientiem, kurus ārstē ar zikonotīdu. Kognitīvie traucējumi parasti parādās pēc dažām ārstēšanas nedēļām. Pacientiem, kurus ārstē ar zikonotīdu, novērotas akūto psihisko traucējumu epizodes, tādas kā halucinācijas, paranoidālās reakcijas, naidīgums, agresivitāte, delīrijs, psihoze un maniakālās reakcijas. Ja attīstās kognitīvo traucējumu vai neiropsihisko blakusparādību pazīmes vai simptomi, zikonotīda deva jāsamazina vai tā lietošana jāpārtrauc, bet jāizvērtē arī citi veicinošie iemesli. Zikonotīda kognitīvas reakcijas ir atgriezeniskas 1–4 nedēļu laikā pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas, bet dažos gadījumos tās var saglabāties. Pirms un pēc zikonotīda intratekālo infūziju sākšanas ieteicams, ka pacientus novērtē neiropsihiatrijas speciālists.

Pacientiem ar stiprām hroniskām sāpēm ir lielāks pašnāvību un pašnāvības mēģinājumu biežums, nekā vidēji populācijā. Jūtīgiem pacientiem zikonotīds var izraisīt vai pastiprināt depresiju, kas saistīta ar pašnāvības risku.

Centrālās nervu sistēmas (CNS) nomākums

Pacientiem zikonotīda lietošanas laikā tika novērota apziņas nomākšana. Pacients parasti paliek pie samaņas un elpošana nav nomākta. Lēkme var pāriet pati, bet zikonotīda lietošana ir jāpārtrauc, kamēr beidzas lēkme. Šādiem pacientiem turpmākā zikonotīda lietošana nav ieteicama. Jāapsver CNS nomācošo zāļu vienlaicīgas lietošanas pārtraukšana, jo tas var novest pie uzbudinājuma samazināšanās.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Formāli mijiedarbības klīniskie pētījumi starp zikonotīdu un citām zālēm nav veikti. Tomēr zema zikonotīda koncentrācija plazmā, universālās peptidāzes metabolisms un relatīvi zems plazmas saistošais proteīns (skatīt 5.2. apakšpunktu) padara neiespējamu uz metabolisma balstītu mijiedarbību vai plazmas proteīna aizstāšanas tipa mijiedarbību starp zikonotīdu un citām zālēm.

Nav klīnisko datu par IT ķīmijterapiju un IT zikonotīda mijiedarbību. Zikonotīds ir kontrindicēts vienlaicīgai lietošanai ar IT ķīmijterapiju (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Tikai neliels skaits pacientu saņēma sistēmisko ķīmijterapiju un IT zikonotīdu. Jāievēro piesardzības pasākumi, ievadot zikonotīdu pacientiem, kas saņem sistēmisko ķīmijterapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles, kas ietekmē īpašas peptidāzes/proteāzes, neietekmē zikonotīda plazmas iedarbību. Balstoties uz ļoti ierobežotiem klīniskiem pētījumiem, angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitoriem (piem., benazeprils, lizinaprils un moeksiprils) un HIV proteāzes inhibitoriem (piem., ritonavīrs, sakinavīrs, indinavīrs) nav izteiktas ietekmes uz plazmas zikonotīda iedarbību.

Zikonotīds neiedarbojas uz opiātu receptoriem. Ja, uzsākot zikonotīda terapiju, pārtrauc opiātu lietošanu, opiātu lietošanas pārtraukšanai jābūt pakāpeniskai. Pacientiem, kuriem atceļ IT opiātus, dažu nedēļu laikā pakāpeniski jāsamazina IT opiātu infūzijas deva un tā jāaizstāj ar iekšējās lietošanas opiātu līdzvērtīgu devu. IT morfija devu stabilizēšanai iespējama IT zikonotīda pievienošana (skatīt 5.1. apakšpunktu), bet tam nepieciešams pievērst īpašu uzmanību, jo pētījumā 202, neskatoties uz zemajām zikonotīda devām, tika novērota augsta nevēlamu neiropsihiatrisko reakciju (kur dažas no

tām bija smagas) incidence (apjukums/anormāla domāšana, paranoidālas reakcijas un halucinācijas, anormāla gaita). Pievienojot IT zikonotīdu IT morfijam, tika novērota vemšana un anoreksija, kā arī perifērā tūska. IT morfija pievienošana IT zikonotīda devu stabilizēšanai ir labāk panesama (ir ticis ziņots par niezi) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Novērota miegainības biežuma palielināšanās, ievadot zikonotīdu vienlaicīgi ar sistēmisko baklofēnu, klonidīnu, bupivakaīnu vai propofolu, tādēļ pagaidām šo zāļu vienlaicīga lietošana būtu jāizslēdz.

Nav klīnisko datu par daļējo opioīdu agonistu (piem., buprenorfīna) vienlaicīgu lietošanu ar zikonotīdu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par zikonotīda lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Zikonotīdu grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai zikonotīds/metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar zikonotīdu jāpieņem, izvērtējot ieguvumu no barošanas ar krūti bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Īpaši pētījumi, lai novērtētu zikonotīda lietošanas ietekmi uz cilvēku fertilitāti, nav veikti. Pētījumā par žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti ietekmi tēviņiem nenovēroja, turpretī mātītēm samazinājās *corpora lutea* (dzelteno ķermeņu), implantācijas vietu un dzīvo embriju skaits (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Zikonotīds mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Zikonotīds var izraisīt apjukumu, miegainību un citas neiroloģiskās blakusparādības, tāpēc pacientiem jāiesaka nevadīt transportlīdzekli un nestrādāt ar mehānismiem.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Nepārtrauktas intratekālas infūzijas veidā ievadīta zikonotīda drošums ir novērtēts vairāk nekā 1400 pacientiem, kas piedalījās akūto un hronisko sāpju klīniskos pētījumos. Ārstēšanas ilgums svārstījās no vienas stundas bolus infūzijas līdz vairāk nekā 6 gadu ilgstošai lietošanai. Vidējais iedarbības laiks bija 43 dienas. Infūzijas devas bija 0,03–912 µg/dienā, ar vidējo beigu devu 7,2 µg/dienā.

Klīniskos pētījumos 88% pacientu novēroja blakusparādības. Visbiežākās blakusparādības, kas novērotas ilglaicīgos klīniskos pētījumos, bija reibonis (42%), slikta dūša (30%), nistagms (23%),

apjukuma stāvoklis (25%), anormāla gaita (16%), atmiņas traucējumi (13%), neskaidra redze (14%), galvassāpes (12%), astēnija (13%), vemšana (11%) un miegainība (10%). Lielākā daļa blakusparādību bija nelielas vai mērenas un ar laiku pārgāja.

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas intratekāļajos klīniskajos pētījumos ar zikonotīdu (īslaicīgas un ilgstošas iedarbības), tabulā apkopotas pēc sastopamības rādītājiem, ja vien nav norādīts citādi. Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to biežuma samazinājuma secībā.

Ļoti bieži ($\geq 1/10$)

Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)

Retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$)

Reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$)

Ļoti reti ($< 1/10\,000$)

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināms
Infekcijas un infestācijas			sepsis, meningīts	
Imūnās sistēmas traucējumi				Anafilaktiska reakcija ^a
Vielmaiņas un uztures traucējumi		samazināta ēstgriba, anoreksija		
Psihiskie traucējumi	apjukuma stāvoklis	trauksme, dzirdes halucinācijas, bezmiegs, uzbudināmība, dezorientācija, halucinācijas, redzes halucinācijas, depresija, paranoja, aizkaitināmība, depresijas saasinājums, nervozitāte, afekta labilitāte, izmaiņas psihiskajā stāvoklī, palielināta trauksme, palielināts apjukums	delīrijs, psihotiskie traucējumi, domas par pašnāvību, pašnāvības mēģinājums, bloķētas domas, anormāli sapņi, agresivitāte	

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	reibonis, nistagms, atmiņas traucējumi, galvassāpes, miegainība	dizartrijs, amnēzija, garšas traucējumi, tremors, līdzsvara traucējumi, ataksija, afāzija, dedzinoša sajūta, nomierināšanās, parestēzijas, hipoestēzija, uzmanības traucējumi, runas traucējumi, arefleksija, koordinācijas traucējumi, posturālais reibonis, kognitīvie traucējumi, hiperestēzija, hiporefleksija, garšas zudums, nomākta apziņa, jutīguma traucējumi, ožas traucējumi, intelektuālās darbības traucējumi	nesakarīgums, bezsamaņa, koma, stupors, konvulsijas, cerebrovaskulārie traucējumi, encefalopātija	
Acu bojājumi	neskaidra redze	diplopija, redzes traucējumi, fotofobija		
Ausu un labirinta bojājumi		vertigo, tinīts		
Sirds funkcijas traucējumi			priekškambaru fibrilācija	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		ortostatiskā hipotensija, hipotensija		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		aizdusa	respiratorais distress	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	slikta dūša, vemšana	caureja, sausums mutē, aizcietējums, slikta dūša, sāpes vēdera augšdaļā	dispepsija	
Ādas un zemādas audu bojājumi		nieze, pastiprināta svīšana	izsitumi	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		sāpes locēkļos, mialģija, spazmas muskuļos, krampji muskuļos, muskuļu vājums, artralģija,	rabdomiolīze, miozīts, muguras sāpes, muskuļu raustīšanās, kakla sāpes	

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināms
		perifērā tūska		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		urīna retence, urīna aizture, sāpīga un apgrūtināta urinēšana, urīna nesaturēšana	akūta nieru mazspēja	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	gaitas traucējumi, astēnija	nogurums, hipertermija, letarģija, perifērā tūska, drebuļi, ģībonis, sāpes krūtīs, aukstuma sajūta, sāpes, nervozitātes sajūta, pastiprinātas sāpes	apgrūtināta staigāšana	
Izmeklējumi		paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs, samazināta ķermeņa masa	elektrokardiogrammas anormalitātes, paaugstināts aspartāta aminotransferāzes un kreatīna fosfokināzes MM līmenis asinīs, paaugstināta ķermeņa temperatūra	

a. No spontāniem ziņojumiem

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Meningīts

Zāļu ievadīšanai intratekāļā ceļā ir potenciāli smagu infekciju risks, tādu kā meningīts, kas var apdraudēt dzīvību. Pacienti un ārstiem jāuzmanās, ja parādās meningīta tipiskie simptomi un pazīmes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kreatīna fosfokināzes līmeņa paaugstināšanās

Kreatīna fosfokināzes līmeņa paaugstināšanās parasti noritēja bez simptomiem. Kreatīnkināzes līmeni ieteicams kontrolēt. Kreatīna fosfokināzes līmeņa straujas vai nozīmīgas paaugstināšanās un vienlaikus novērotu miopātijas vai rabdomiolīzes klīnisku pazīmju gadījumā jāapsver zikonotīda lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar CNS saistītās nevēlamās blakusparādības

Pacienti, kurus ārstē ar zikonotīdu, bieži novēro kognitīvās un neiropsihiskās blakusparādības. Kognitīvie traucējumi parasti parādās pēc dažām ārstēšanas nedēļām. Pacienti, kurus ārstē ar zikonotīdu, novērotas akūtu psihisku traucējumu epizodes, piemēram, halucinācijas, paranoidālās reakcijas, naidīgums, agresivitāte, delīrijs, psihoze un maniakālās reakcijas. Ja attīstās kognitīvo traucējumu vai neiropsihisko blakusparādību pazīmes vai simptomi, zikonotīda deva jāsamazina vai tā lietošana jāpārtrauc, bet jāizvērtē arī citi veicinošie cēloņi. Zikonotīda kognitīvā iedarbība ir atgriezeniska parasti 1–4 nedēļu laikā pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas, bet dažos gadījumos tā var saglabāties. Pirms un pēc zikonotīda intratekālo infūziju sākšanas ieteicams, ka pacientus novērtē neiropsihiatrijas speciālists (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pētījumos ar intravenozu infūziju veseli vīrieši – brīvprātīgie saņēma zikonotīdu devās līdz 70000 µg/dienā vai 3200 reizes maksimālo ieteicamo dienas intratekāļās infūzijas devu. Gandrīz visiem pacientiem, kas saņēma lielas zikonotīda devas intravenozi, tika novērota posturālā hipotensija.

Maksimālā ieteicamā intratekāļā deva ir 21,6 µg/dienā. Maksimālā paredzētā intratekāļā zikonotīda deva klīniskos pētījumos sastādīja 912 µg/dienā pēc pieaugošas titrēšanas 7 dienu laikā.

Simptomi

Vienā klīniskā pētījumā vīrietis – vēža slimnieks saņēma nejaušu IT zikonotīda pārdozēšanu 744 µg 24 stundu laikā (31 µg/stundā) un atsāka ārstēšanu ar paredzēto devu pēc sāpju intensitātes vizuālā analoga skala (SIVAS) samazināšanas no 82 līdz 2,5 mm. Dažiem pacientiem, kas saņēma intratekāļās devas, kuras pārsniedza maksimālo ieteicamo devu, novēroja pastiprinātus farmakoloģiskos efektus, piem., ataksiju, nistagmu, reiboni, stuporu, nomāktu apziņu, muskuļu spazmas, apjukuma stāvokli, sedāciju, hipotensiju, afāziju, runas traucējumus, sliktu dūšu un vemšanu. Nebija norādījumu par respiratoru nomākšanu. Lielākā daļa novērotu pacientu atguvās 24 stundu laikā pēc zāļu atcelšanas.

Kontrole

Pacientiem pēc pārdozēšanas jāveic vispārējie medicīniskie atbalsta pasākumi, kamēr netiks likvidēts zāļu pastiprinātais farmakoloģiskais efekts.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretsāpju līdzekļi, citi pretsāpju un pretdrudža līdzekļi, ATĶ kods: N02BG08

Darbības mehānisms

Zikonotīds ir ω-konopeptīda sintētiskais analogs, MVIIA, kas tika atrasts *Conus magus* jūras gliemeža indē. Tas ir N-tipa kalcija kanālu blokators NKKK (*NCCB – N-type calcium channel blocker*). NKK regulē neiromediatoru izdali specifiskos neironos, kuri atbild par sāpju apstrādi muguras smadzenēs. Savienojumā ar šiem neirāliem NKK zikonotīds inhibē pret spriegumu jutīgu kalcija plūsmas primāros centrālos nociceptorus, kas beidzas muguras smadzeņu mugurējā raga virspusējos slāņos. Savukārt, tas inhibē to neiromediatoru izdali (ieskaitot vielu P) un tādējādi muguras smadzeņu sāpju signāla parādīšanos.

Farmakodinamiskā iedarbība

Kaut gan tika novērotas statistiski nozīmīgas saistības un pieņemama korelācija starp iedarbību uz cerebrospinalo šķidrumu CSŠ (*CSF – cerebrospinal fluid*) un (ASC, C_{max}) klīnisko reakciju pakāpi 1 stundu pēc IT ievadīšanas, tomēr netika noteiktas labi definētas saistības starp devu, koncentrāciju un atbildi. Daudzi pret terapiju uzņēmīgi pacienti saņem gandrīz maksimālo pretsāpju līdzekļu devu dažu stundu laikā pēc piemērotas devas iedošanas. Tomēr, dažiem pacientiem maksimālie efekti var tikt aizkavēti apmēram uz 24 stundām. Ņemot vērā atsāpināšanu un blakusparādības pie līdzīgām devām, ieteicamais intervāls starp devu palielināšanos ir 48 stundas vai vairāk. Ja nepieciešams, devu var samazināt par jebkuru daudzumu (ieskaitot infūzijas pārtraukšanu), lai novērstu blakusparādības.

Nervu sistēmas blakusparādības, īpaši reibonis, slikta dūša un gaitas traucējumi korelē ar iedarbību uz CSŠ, kaut gan noteikta saistība netika definēta.

Zema plazmas iedarbība notiek IT infūzijas laika sakarā ar zemu ieteiktu IT infūzijas rādītāju un relatīvi ātru plazmas attīrīšanos (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādējādi ar sistēmisko iedarbību saistītiem farmakoloģiskiem efektiem jābūt minimāliem.

Vidējā deva pie reakcijas ir apmēram 6,0 µg/dienā un apmēram 75% pacientiem, kuriem ir reakcija, ir nepieciešama deva $\leq 9,6$ µg/dienā. Lai ierobežotu nopietnu blakusparādību biežumu, ir ieteicama maksimālā deva 21,6 µg/dienā. Tomēr, klīniskos pētījumos tika novērots, ka pacienti, kas panes devas 21,6 µg/dienā pēc lēnas titrēšanas 3 – 4 nedēļu periodā, galvenokārt panes lielākas devas līdz pat 48,0 µg/dienā.

Nav pierādījumu par farmakoloģiskās tolerances attīstību pret zikonotīdu pacientiem. Tomēr, ņemot vērā ierobežotus datus, nevar izslēgt tolerances attīstību. Jāveic intratekāļā katetra caurlaidības pārbaude, ja nepieciešama zikonotīda deva pakāpeniski pieaug un nav ieguvuma vai blakusparādību pieauguma.

Alternatīvi devu režīmi, piemēram, mazāku zikonotīda devu ievades sākšana un ievadīšana bolus injekciju veidā, izpētīti tikai dažos pētījumos, par kuriem pieejami dati literatūrā.

Mazāku devu lietošana nepārtrauktā ievadīšanā tika pierādīta nolūkā sasniegt labāku iedarbību, bet ar mazāku skaitu blakusparādību.

Pētījumi par bolus ievadi liecina, ka devu ievadīšana bolus veidā var noderēt to pacientu noteikšanā, kam varētu būt ieguvumi no zikonotīda lietošanas ilgtermiņā, tomēr tad var rasties vairāk blakusparādību nekā pēc nepārtrauktām infūzijām.

Šie pētījumi vedina domāt, ka šie alternatīvie zikonotīda ievadīšanas paņēmieni ir iespējami, tomēr ierobežotā pacientu skaita dēļ rezultāti ir nepārliecinoši un šobrīd nav pieejami pietiekami pierādījumi, lai izteiktu galīgus ieteikumus šādiem alternatīviem devu ievades režīmiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Tika veikti trīs placebo kontrolēti IT zikonotīda klīniskie pētījumi.

Divi īstermiņa pētījumi, 95-001 (ļaudabīgās sāpes) un 96-002 (neļaudabīgās sāpes), kas iekļauj 366 pacientus, pierādīja intratekāļā zikonotīda efektivitāti stipru hronisku sāpju ārstēšanā, izmantojot procentu izmaiņas sāpju intensitātes vizuālā analoga skalā SIVAS (*VASPI – visual analog scale of pain intensity*) kā pirmo efektivitātes mērījumu. Šie pētījumi bija īstermiņa, 5 un 6 dienas attiecīgi, un tajos lietoja ātrāku devu palielināšanu un lielākās devas nekā ieteikts 4.2. apakšpunktā.

Pētījuma 95-001 efektivitātes rezultāti

Parametrs	Sākotnējā rezultāta nozīmējums		p-vērtība
	Zikonotīds (n = 71)	Placebo (n = 40)	
Vidējais SIVAS rezultāts sākumpunktā, mm (SN)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	–
Vidējais SIVAS rezultāts sākotnējās titrēšanas beigās, mm (SN)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	–
SIVAS rezultāta uzlabošanas % sākotnējās titrēšanas beigās (SN)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Reaģējušie pacienti ^a n (%)	34 (47,9%)	7 (17,5%)	0,001
Deva titrēšanas beigās (µg/st)			
Vidēji	0,91		
Mediāna	0,60		
Diapazons	0,074 – 9,36		

^aReaģējuši pacienti tika noteikti kā pacienti, kuriem 1) novēroja $\geq 30\%$ SIVAS (sāpju intensitātes vizuālā analoga skala) rezultātu samazināšanos salīdzinājumā ar sākumpunktu; 2) vienlaicīgi saņēma stabilus vai samazinātus opioīdu pretsāpju līdzekļus; un 3) bija nemainīgs opiātu tips no preinfūzijas, ja saņēma opiātus.

SN – standarta novirze.

Efektivitātes rezultāti no pētījuma 96-002

Parametrs	Sākotnējā rezultāta nozīmējums		p-vērtība
	Zikonotīds (n = 169) ^b	Placebo (n = 86)	
Vidējais SIVAS rezultāts sākumpunktā, mm (SN)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	–
Vidējais SIVAS rezultāts sākotnējās titrēšanas beigās, mm (SN)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	–
SIVAS rezultāta uzlabošanas % sākotnējās titrēšanas beigās (SN)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Reaģējušie pacienti ^a n (%)	57 (33,7%)	11 (12,8%)	< 0,001
Deva titrēšanas beigās (µg/hr)			
Vidēji	1,02		
Mediāna	0,50		
Diapazons	0,019 – 9,60		

^aReaģējuši pacienti tika noteikti kā pacienti, kuriem 1) novēroja $\geq 30\%$ SIVAS rezultātu samazināšanos salīdzinājumā ar sākumpunktu; 2) vienlaicīgi saņēma stabilus vai samazinātus opioīdu pretsāpju līdzekļus; un 3) bija nemainīgs opiātu tips no preinfūzijas, ja saņēma opiātus.

^b164 pacientiem bija zikonotīda SIVAS rezultāti titrēšanas beigās.

SN – standarta novirze.

Sāpju etioloģija pētījumos 95-001 (ļaudabīgas sāpes) un 96-002 (neļaudabīgas sāpes) bija dažādas un ietvēra sāpes kaulos (n = 38), galvenokārt kaulu metastāžu dēļ (n = 34), mielopātiju (n = 38), pusei no viņiem bija mugurkaula ievainojums ar paralīzi (n = 19), neiropātiju (n = 79), radikulopātiju (n = 24), sāpes mugurkaulā (n = 91), galvenokārt neveiksmīgas mugurkaula operācijas dēļ (n = 82), un citas etioloģijas (n = 82). Dažiem pacientiem bija vairāk par vienu sāpju cēloni. IT zikonotīda efektivitāte bija acīmredzama visās grupās.

Pētījums 301 (n = 220) bija ilgstošs (21 dienu), kas iekļāva piesardzīgāku titrēšanu un IT zikonotīda zemākas devas, tajā piedalījās visgrūtāk ārstējamo pacientu grupa no trīs pētījumiem. Visiem pacientiem pētījumā 301 IT terapija kopā ar pretsāpju līdzekļiem bija neveiksmīga un viņu ārsti uzskatīja, ka 97% pacientu bija grūti ārstējami, lietojot pašlaik pieejamas ārstēšanas metodes. Lielākai daļai bija sāpes mugurkaulā (n = 134), īpaši pēc neveiksmīgas mugurkaula operācijas (n = 110); mazākam skaitam bija neiropātija (n = 36). Tikai pieciem pacientiem bija ļaundabīgas sāpes. Primārais kritiskais punkts bija procentu izmaiņas SIVAS skalā. IT zikonotīda efektivitāte pētījumā 301 bija zemāka nekā divos iepriekšējos īslaicīgos pētījumos. Blakusparādību biežums un smagums arī bija zemāki.

Efektivitātes rezultāti no pētījuma 301

Parametrs	Sākotnējā rezultāta nozīmējums		p-vērtība
	Zikonotīds (n = 112)	Placebo (n = 108)	
Vidējais SIVAS rezultāts sākumpunktā, mm (SN)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Vidējais SIVAS rezultāts sākotnējās titrēšanas beigās, mm (SN)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	—
SIVAS rezultāta uzlabošanas % sākotnējās titrēšanas beigās (SN)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Reaģējuši pacienti ^a n (%)	18 (16,1%)	13 (12,0%)	0,390
Deva titrēšanas beigās (µg/hr)			
Vidēji	0,29		
Mediāna	0,25		
Diapazons	0,0 – 0,80		

^aReaģējuši pacienti tika noteikti kā pacienti, kuriem novēroja ≥ 30% SIVAS rezultātu samazināšanos salīdzinājumā ar sākumpunktu.

SN – standarta novirze.

Kombināciju pētījumi ar IT morfiju.

Klīniskie pētījumi 201 un 202 norādīja, ka IT zikonotīda un IT morfija kombinācija var efektīvi samazināt sāpes un samazināt sistēmisko opioīdu lietošanu ilgstošā laika periodā pacientiem, kuru sāpes nav iespējams adekvāti kontrolēt, izmantojot viņu maksimāli panesamo IT zikonotīda devu (mediānā 8,7 µg/dienā, vidējā 25,7 µg/dienā – pētījums 201) vai kombinējot ar tikai ar IT morfiju (pētījums 202). Ja tiek pievienots IT zikonotīds IT morfija devu stabilizēšanai, tāpat kā uzsākot IT zikonotīda monoterapiju, iespējama psihopātisku blakusparādību izpausme (piemēram, halucinācijas, paranoīdas reakcijas) vai arī var būt nepieciešama medikamentu lietošanas pārtraukšana sakarā ar blakusparādību pastiprināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Zikonotīda CSS farmakokinētiskās īpašības tika pētītas vienu stundu pēc IT infūzijas 1–10 µg zikonotīda pacientiem ar hroniskām sāpēm. Vēl tika pētītās plazmas farmakokinētiskās īpašības pēc intravenozām devām (0,3–10 µg/kg/24 st). IT un intravenozie farmakokinētiskie dati ir apkopoti zemāk.

Zikonoīda CSŠ un plazmas farmakokinētiskās īpašības [vidēji ± SD (vidēji)]

Ievadīšanas ceļš	Šķidruma matricē	Pacientu skaits	KL (ml/min)	Sd (ml)	t _{1/2} (st)
Intratekālais	CSŠ	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
Intravenozais	Plazma	21	270 ± 44 (260)	30460 ± 6366 (29320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

KL = klīrenss; Sd = sadales daudzums; t_{1/2} = sadale

Uzsūkšanās

Pēc vienas stundas IT ievadīšanas (1–10 µg), gan kumulatīvās iedarbības (ASC; diapazons: 83,6–608 ng/h/ml) un lielākās iedarbības (C_{max}; diapazons: 16,4–132 ng/ml) vērtības bija mainīgas un atkarīgas no devas, bet parādījās tikai aptuveni proporcionāli devām. Plazmas koncentrācijas pēc nepārtrauktām (≥ 48 st) IT infūzijām (≤ 21,6 µg/dienā) bija relatīvi zemas un parasti nediagnostificējamas (piem., apmēram 80% no plazmas paraugiem, kas paņemti no pacientiem ar sāpēm, nesatur mērāmās zāles; < 0,04 ng/ml). Netika novērota zikonoīda uzkrāšana plazmā pēc ilgstošas IT ievadīšanas (līdz 9 mēnešiem).

Izkliede

Vidējais zikonoīda CSŠ izkļiedes tilpums (Sd: 99 ml) ir starp muguras smadzeņu CSŠ daudzumu (apmēram 75 ml) un kopējo CSŠ daudzumu (apmēram 130 ml). Zikonoīds tiek sadalīts galvenokārt CSŠ, pirms tas ieiet sistēmiskā cirkulācijā. Sasniedzot sistēmisko cirkulāciju, zikonoīds tiek sadalīts plašāk, balstoties uz plazmas izkļiedes tilpumu kas sastāda apmēram 30 l, un sastāda tikai 53% no robežas (nespecifiskā) cilvēku plazmas proteīna.

Biotransformācija

Zikonoīds ir peptīds, kas sastāv no 25 dabiskām L-konfigurācijas aminoskābēm, un ievērojami nemetabolizējas CSŠ. Pēc iziešanas sistēmiskajā cirkulācijā, zikonoīds pirmkārt ir jutīgs proteolītiskai šķelšanai, ko veic dažādas universālās peptidāzes/proteāzes, kas atrodas lielākajā daļā orgānu (piem., nierēs, aknās, plaušās, muskuļos utt.), un tādējādi tiek sadalīts peptīdu fragmentos un individuālās brīvās aminoskābēs. Ražotās brīvas aminoskābes uznesīs šūnu nesējsistēmas un tās tiks pakļautas normālam starpmetabolismam vai izmantotas kā pamats būtiskiem biosintētiskiem procesiem. Sakarā ar šo peptidāžu plašu izplatīšanu aknu vai nieru bojājumiem nevajadzētu skart zikonoīda sistēmisko klīrensu. Dažādu proteolītiskās šķelšanas produktu bioloģiskā aktivitāte netika novērtēta. Maz iespējams, ka zikonoīda šķelšanas produktiem būs ievērojama bioloģiskā aktivitāte, jo peptīdiem, kas sastāv no atsevišķām peptīdu cilpu struktūrām, kā tika atklāts, ir saistoša līdzība ar N-tipa sprieguma jutīgiem kalcija kanāliem, kuri ir par dažām lieluma pakāpēm zemāki nekā pamatsastāvdaļa (zikonoīda).

Eliminācija

Vidējais zikonoīda KL (0,38 ml/min) aptuveni atbilst pieaugušā cilvēka CSŠ apgrozījuma koeficientam (0,3 – 0,4 ml/min). Tādējādi, zikonoīds tiks izvadīts no CSŠ (vidējais t_{1/2} = 4,6 st.) ar CSŠ tilpuma plūsmu no CNS caur arahnoidālā apvalka bārkstīnām ar turpmāko pārneši sistēmiskajā cirkulācijā. Ļoti lēni cirkulējošās plazmas zikonoīda koncentrācijas var novērot pēc IT ievadīšanas sakarā ar zemu IT infūzijas koeficientu un relatīvi ātru plazmas klīrensu. Vidējais plazmas eliminācijas pusperiods (t_{1/2}) ir 1,3 st. Zikonoīds ir peptīds ar relatīvi mazu molekulāro masu (MS = 2639) un to filtrē nieru kamoliņi, bet tikai minimālais zikonoīda daudzums (< 1%) ir atrodams cilvēka urīnā pēc intravenozās ievadīšanas. Tas notiek tāpēc, ka lielākā daļa izfiltrētās aktīvas vielas ir ātri uzsūkta šūnās un tiek ātri transportēta atpakaļ uz sistēmisko cirkulāciju.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Nav ticis veikts neviens formāls pētījums, kas novērtētu ietekmi nieru vai aknu traucējumu gadījumā; tomēr, ņemot vērā to, ka peptidāzes atrodas dažādos ķermeņa orgānos, nav paredzams, ka nieru vai aknu traucējumi ievērojami ietekmēs zikonotīda iedarbību.

Citas īpašas pacientu grupas

Kaut gan ir pieejami tikai ierobežoti dati, nav nepārprotamu rases, auguma, ķermeņa masas, dzimuma vai vecuma efektu uz CSŠ zikonotīda iedarbību pēc IT ievadīšanas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.

Subhroniskās nepārtrauktas intratekālās infūzijas pētījumos žurkām un suņiem tika novērota iedarbība uz uzvedību pie devām ≥ 8 reizēs lielākām nekā maksimāli ieteicamā klīniskās intratekālās infūzijas deva 21,6 $\mu\text{g}/\text{dienā}$ (uz mg/kg pamata). Šie efekti tika noteikti, pārsniedzot zikonotīda farmakoloģisko devu, nevis neirotoksisko bojājumu vai mērķorgānu toksicitātes dēļ. Novērojumi iekļāva pārejošus un atgriezeniskus neiroloģiskus efektus, kas ietvēra tremoru, nekoordinētas kustības un hiper- un hipoaktivitāti.

Ilgstošā N-tipa kalcija kanālu bloka neirālo funkciju ilgstošas sekas netika novērotas eksperimentos ar dzīvniekiem. Eksperimentos ar dzīvniekiem netika pētītas neiroloģiskā signāla izmaiņas. Zikonotīds neinducēja bakteriālo gēnu mutāciju un nebija genotoksisks. Netika veikti ilgstoši pētījumi uz dzīvniekiem, lai izvērtētu zikonotīda kancerogēno potenciālu. Tomēr, zikonotīds neinducēja šūnu transformāciju *in vitro* pārbaudē Sīrijas kāmjū embrijiem (SKE) un nepaaugstināja šūnu proliferāciju (pirmsaudzēja bojājuma veidošanās) vai apoptozi pēc subhroniskās intratekālās iedarbības suņiem.

Reproduktivitātes pētījumos žurkām netika novērota iedarbība uz tēviņiem, mātītēm tika novērotas *corpora lutea*, implantācijas vietu un dzīvo embriju skaita samazināšanās. Netika novērotas blakusparādības mātīšu vairošanās vai postnatālai attīstībai žurkām pie sistēmiskās iedarbības līdz pat 2300 reizēm cilvēka iedarbības pie maksimāli ieteicamās intratekālās devas.

Zikonotīds nebija teratogēns žurkām un trušiem pie iedarbības < 100 reizes cilvēka plazmas līmeņa.

Šie rezultāti nenorāda uz ievērojamu risku cilvēkiem sakarā ar relatīvi augstu sistēmisko iedarbību, kuru efektus uz žurkām un trušiem nepieciešams noskaidrot.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Metionīns
Nātrijs hlorīds
Ūdens injekcijām
Sālsskābe (pH regulētājs)
Nātrijs hidroksīds (pH regulētājs)

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi

Uzglabāšana lietošanas laikā (atšķaidītas zāles)

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 60 dienas pie 37°C.

No mikrobioloģiskā viedokļa, ja zāles ir atšķaidītas, tās nekavējoties jāievada infūzijas sūknī. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par zāļu uzglabāšanas laiku un nosacījumiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un šis laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas pie 2°C – 8°C, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētā aseptiskā vidē.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt flakonu ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu to no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I klases stikla flakons ar butilgumijas aizbāzni, kas pārklāts ar fluoru saturošu polimēru.

Katrs flakons satur 20 ml šķīduma infūzijām.

Viens flakons iepakojumā.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ja nepieciešama atšķaidīšana, pirms lietošanas Prialt jāatšķaida aseptiski ar konservantu nesaturošu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām. Infūzijas sūknī izmantojamā šķīduma koncentrācija nedrīkst būt mazāka par 5 µg/ml zikonotīda ārējam sūknim un 25 µg/ml iekšējam sūknim.

Jāievēro stingras aseptiskas procedūras infūzijas šķīduma pagatavošanas un sūkņa uzpildes laikā. Pacientam un veselības speciālistam jāzina, kā sagatavot ārējās un iekšējās infūzijas sistēmu un jāievēro piesardzības pasākumi pret infekciju.

Sūkņu lietošanai no ražotāja jāsaņem īpašas instrukcijas.

Pierādīta Prialt ķīmiskā un fizikālā saderība ar implantējamo Synchronmed sūkni un ārējo CADD-mikrosūkni ar augstāk norādīto koncentrācijas pakāpi. Ķīmiskā un fizioloģiskā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 14 dienas pie 37°C Synchronmed sūknī, kad sūknis iepriekš netika pakļauts zāļu iedarbībai. Tāpēc sākotnēji ievadītais šķīdums jānomaina pēc 14 dienām.

Prialt ir stabils 60 dienas pie 37°C Synchronmed sūknī, kurš iepriekš tika pakļauts zāļu iedarbībai. Stabilitāte tika pierādīta 21 dienu istabas temperatūrā CADD-mikrosūknī.

Tehniskie dati ir sniegti tikai kā informācija, un tiem nav jāierobežo veselības aprūpes speciālistu izvēle. Prialt ievadīšanai jāizmanto CE iezīmēti sūkņi, kas ir līdzvērtīgi Synchronmed un CADD-mikrosūkņiem.

Sūkņi, kas iepriekš lietoti citu zāļu ievadīšanai, jāizmazgā trīs reizes ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām (bez konservantiem) pirms uzpildīt ar Prialt. Pēc iespējas jāsamazina gaisa ievadīšana sūkņa rezervuārā vai kārtidžā, jo skābeklis var sabojāt zikonotīdu.

Pirms uzsākt ārstēšanu, iekšējais sūknis jāizskalo trīs reizes ar 2 ml Prial koncentrācijā 25 µg/ml. Prial koncentrācija sākotnējā sūknī var samazināties adsorbcijas dēļ uz ierīces virsmām, un/vai atšķaidīšanas dēļ ierīces starptelpā. Tāpēc pēc Prial pirmās lietošanas rezervuārs jāiztukšo un jāuzpilda pēc 14 dienām. Vēlāk sūknis jāiztukšo un jāuzpilda ik pēc 60 dienām.

Prial pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai nav daļiņu un krāsas maiņas. Šķīdumu nedrīkst lietot, ja šķīduma krāsa izmainījusies, tas kļuvis duļķains vai redzamas daļiņas.

Tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/04/302/004 – 20 ml šķīdums infūzijām

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2005. gada 21. februāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 18. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Prialt 100 mikrogrami/ml šķīdums infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml šķīduma satur 100 µg zikonotīda (*ziconotide*) (acetāta veidā).

Katrs 1 ml flakons satur 100 µg zikonotīda (acetāta veidā).

Katrs 2 ml flakons satur 200 µg zikonotīda (acetāta veidā).

Katrs 5 ml flakons satur 500 µg zikonotīda (acetāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām (infūzijām).

Caurspīdīgs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zikonotīds ir paredzēts stipru, hronisku sāpju ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nepieciešama intratekalā (IT) anestēzija.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar zikonotīdu var veikt tikai intratekārajā zāļu ievadīšanā pieredzējuši ārsti.

Devas

Pieaugušie (ieskaitot vecākus pacientus ≥ 65 g.v.)

Ieteicamā sākotnējā zikonotīda deva ir 2,4 µg/dienā un tā ir jātitrē katram pacientam individuāli atkarībā no pacienta analgētisko līdzekļu atbildes reakcijas un blakusparādībām. Pacientiem var palielināt devu par $\leq 2,4$ µg/dienā, līdz maksimālai devai 21,6 µg/dienā. Minimālais intervāls starp devu palielināšanām ir 24 stundas, ieteicamais intervāls drošuma apsvērumu dēļ ir 48 stundas un vairāk. Nepieciešamības gadījumā devu var samazināt par jebkuru daudzumu (ieskaitot infūzijas pārtraukšanu) blakusparādību ārstēšanai. Apmēram 75% pacientu ar apmierinošu reakciju uz ārstēšanu, ir nepieciešama deva $\leq 9,6$ µg/dienā.

Nieru darbības traucējumi

Nav veikti pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Ievadot zikonotīdu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, jāievēro piesardzības pasākumi.

Aknu darbības traucējumi

Nav veikti pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Ievadot zikonotīdu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzības pasākumi.

Pediatriskā populācija

Zikonotīda drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Intratekālai lietošanai.

Zikonotīds jāievada kā nepārtraukta infūzija caur intratekālo katetru, izmantojot ārējo vai iekšējo implantēto mehānisko infūzijas sūkni, kas spēj ievadīt precīzu infūzijas daudzumu. Tā kā sekundārā meningīta risks pēc ilgstošas intratekālas telpas katetrizācijas ir lielāks, lietojot ārējā katetra infūzijas sistēmu, ieteicams izmantot iekšējās sistēmas zikonotīda ievadīšanai ilgākajos periodos (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ārējā katetra sistēmu vajadzētu lietot tikai tad, ja nevar implantēt iekšējo sistēmu.

Kad jāievada neliela zikonotīda deva, piemēram, sākot titrēšanu, zikonotīds pirms lietošanas jāatšķaida ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām bez konservantiem (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana kopā ar IT ķīmijterapiju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ilgstoša lietošana

Kaut arī zikonotīds tika pētīts ilgtermiņa, atklātos efektivitātes un drošuma klīniskajos pētījumos, netika veikti kontrolēti pētījumi, kas ilga vairāk par 3 nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu). Netika izslēgta ilgstoša vietējā toksiskā iedarbība uz muguras smadzenēm ar to saistīti klīniskie dati ir ierobežoti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tāpēc ilgstošas ārstēšanas gadījumā jāievēro piesardzības pasākumi.

Infekciju risks

Zāļu ievadīšana intratekārajā (IT) ceļā ietver potenciāli smagu infekciju risku, tādu kā meningīts, kas var apdraudēt dzīvību. Sakarā ar mikroorganismu iekļūšanu caur katetru vai infūzijas sistēmu nejaušu inficēšanu, meningīts ir zināma komplikācija zāļu intratekālai ievadīšanai, īpaši lietojot ārējās sistēmas.

Pacientiem un ārstiem jāuzmanās, ja parādās meningīta tipiskie simptomi un pazīmes.

Katetra gala zemāks novietojums var samazināt ar zikonotīdu saistītu neiroloģisku blakusparādību biežumu. Rūpīgi jāapsver katetra gala novietojums, lai nodrošinātu adekvātu pieeju muguras nociceptīviem segmentiem, samazinot zāļu koncentrāciju smadzeņu līmeņos.

Tikai neliels skaits pacientu vienlaicīgi saņēma sistēmisko ķīmijterapiju un IT zikonotīdu. Jāievēro piesardzības pasākumi, ievadot zikonotīdu pacientiem, kas saņem sistēmisko ķīmijterapiju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kreatīnkināzes līmeņa paaugstināšanās

Kreatīnkināzes līmeņa paaugstināšanos, kas parasti norit bez simptomiem, bieži novēro pacientiem, kuri lieto intratekālo zikonotīdu. Kreatīnkināzes līmeņa strauju paaugstināšanos novēro reti. Tomēr ieteicama kreatīnkināzes līmeņa novērošana. Kreatīnkināzes līmeņa straujas paaugstināšanās vai klīniski nozīmīgas paaugstināšanās gadījumā vienlaicīgi ar miopātijas vai rabdomiolīzes klīniskām pazīmēm jāapsver zikonotīda lietošanas pārtraukšana.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Paaugstinātas jutības reakcijas, ieskaitot anafilaktisko šoku, netika novērotas klīniskos pētījumos un IT ceļā ievadīta zikonotīda imūnogenitāte ir zema. Tomēr nevar izslēgt smago alerģisko reakciju iespēju un ir saņemti spontāni ziņojumi par anafilaktiskām reakcijām.

Kognitīvas un neiropsihiskas blakusparādības

Bieži novēro kognitīvās un neiropsihiskās blakusparādības pacientiem, kurus ārstē ar zikonotīdu. Kognitīvie traucējumi parasti parādās pēc dažām ārstēšanas nedēļām. Pacientiem, kurus ārstē ar zikonotīdu, novērotas akūto psihisko traucējumu epizodes, tādas kā halucinācijas, paranoidālās reakcijas, naidīgums, agresivitāte, delīrijs, psihoze un maniakālās reakcijas. Ja attīstās kognitīvo traucējumu vai neiropsihisko blakusparādību pazīmes vai simptomi, zikonotīda deva jāsamazina vai tā lietošana jāpārtrauc, bet jāizvērtē arī citi veicinošie iemesli. Zikonotīda kognitīvas reakcijas ir atgriezeniskas 1–4 nedēļu laikā pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas, bet dažos gadījumos tās var saglabāties. Pirms un pēc zikonotīda intratekālo infūziju sākšanas ieteicams, ka pacientus novērtē neiropsihiatrijas speciālists.

Pacientiem ar stiprām hroniskām sāpēm ir lielāks pašnāvību un pašnāvības mēģinājumu biežums, nekā vidēji populācijā. Jūtīgiem pacientiem zikonotīds var izraisīt vai pastiprināt depresiju, kas saistīta ar pašnāvības risku.

Centrālās nervu sistēmas (CNS) nomākums

Pacientiem zikonotīda lietošanas laikā tika novērota apziņas nomākšana. Pacients parasti paliek pie samaņas un elpošana nav nomākta. Lēkme var pāriet pati, bet zikonotīda lietošana ir jāpārtrauc, kamēr beidzas lēkme. Šādiem pacientiem turpmākā zikonotīda lietošana nav ieteicama. Jāapsver CNS nomācošo zāļu vienlaicīgas lietošanas pārtraukšana, jo tas var novest pie uzbudinājuma samazināšanās.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Formāli mijiedarbības klīniskie pētījumi starp zikonotīdu un citām zālēm nav veikti. Tomēr zema zikonotīda koncentrācija plazmā, universālās peptidāzes metabolisms un relatīvi zems plazmas saistošais proteīns (skatīt 5.2. apakšpunktu) padara neiespējamu uz metabolisma balstītu mijiedarbību vai plazmas proteīna aizstāšanas tipa mijiedarbību starp zikonotīdu un citām zālēm.

Nav klīnisko datu par IT ķīmijterapiju un IT zikonotīda mijiedarbību. Zikonotīds ir kontrindicēts vienlaicīgai lietošanai ar IT ķīmijterapiju (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Tikai neliels skaits pacientu saņēma sistēmisko ķīmijterapiju un IT zikonotīdu. Jāievēro piesardzības pasākumi, ievadot zikonotīdu pacientiem, kas saņem sistēmisko ķīmijterapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles, kas ietekmē īpašas peptidāzes/proteāzes, neietekmē zikonotīda plazmas iedarbību. Balstoties uz ļoti ierobežotiem klīniskiem pētījumiem, angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitoriem (piem., benazeprils, lizinopriļs un moeksipriļs) un HIV proteāzes inhibitoriem (piem., ritonavīrs, sakinavīrs, indinavīrs) nav izteiktas ietekmes uz plazmas zikonotīda iedarbību.

Zikonotīds neiedarbojas uz opiātu receptoriem. Ja, uzsākot zikonotīda terapiju, pārtrauc opiātu lietošanu, opiātu lietošanas pārtraukšanai jābūt pakāpeniskai. Pacientiem, kuriem atceļ IT opiātus, dažu nedēļu laikā pakāpeniski jāsamazina IT opiātu infūzijas deva un tā jāaizstāj ar iekšējās lietošanas opiātu līdzvērtīgu devu. IT morfija devu stabilizēšanai iespējama IT zikonotīda pievienošana (skatīt 5.1. apakšpunktu), bet tam nepieciešams pievērst īpašu uzmanību, jo pētījumā 202, neskatoties uz zemajām zikonotīda devām, tika novērota augsta nevēlamu neiropsihiatrisko reakciju (kur dažas no tām bija smagas) incidence (apjukums/anormāla domāšana, paranoidālas reakcijas un halucinācijas, anormāla gaita). Pievienojot IT zikonotīdu IT morfijam, tika novērota vemšana un anoreksija, kā arī perifērā tūska. IT morfija pievienošana IT zikonotīda devu stabilizēšanai ir labāk panesama (ir ticis ziņots par niezi) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Novērota miegainības biežuma palielināšanās, ievadot zikonotīdu vienlaicīgi ar sistēmisko baklofēnu, klonidīnu, bupivakaīnu vai propofolu, tādēļ pagaidām šo zāļu vienlaicīga lietošana būtu jāizslēdz.

Nav klīnisko datu par daļējo opioīdu agonistu (piem., buprenorfīna) vienlaicīgu lietošanu ar zikonotīdu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par zikonotīda lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Zikonotīdu grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai zikonotīds/metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Lēmums pārtraukt barošana ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar zikonotīdu jāpieņem, izvērtējot ieguvumu no barošanas ar krūti bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Īpaši pētījumi, lai novērtētu zikonotīda lietošanas ietekmi uz cilvēku fertilitāti, nav veikti. Pētījumā par žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti ietekmi tēviņiem nenovēroja, turpretī mātītēm samazinājās *corpora lutea* (dzelteno ķermeņu), implantācijas vietu un dzīvo embriju skaits (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Zikonotīds mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Zikonotīds var izraisīt apjukumu, miegainību un citas neiroloģiskās blakusparādības, tāpēc pacientiem jāiesaka nevadīt transportlīdzekli un nestrādāt ar mehānismiem.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Nepārtrauktas intratekālās infūzijas veidā ievadīta zikonotīda drošums ir novērtēts vairāk nekā 1400 pacientiem, kas piedalījās akūto un hronisko sāpju klīniskos pētījumos. Ārstēšanas ilgums svārstījās no vienas stundas bolus infūzijas līdz vairāk nekā 6 gadu ilgstošai lietošanai. Vidējais iedarbības laiks bija 43 dienas. Infūzijas devas bija 0,03–912 µg/dienā, ar vidējo beigu devu 7,2 µg/dienā.

Klīniskos pētījumos 88% pacientu novēroja blakusparādības. Visbiežākās blakusparādības, kas novērotas ilglaicīgos klīniskos pētījumos, bija reibonis (42%), slikta dūša (30%), nistagms (23%), apjukuma stāvoklis (25%), anormāla gaita (16%), atmiņas traucējumi (13%), neskaidra redze (14%), galvassāpes (12%), astēnija (13%), vemšana (11%) un miegainība (10%). Lielākā daļa blakusparādību bija nelielas vai mērenas un ar laiku pārgāja.

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas intratekālajos klīniskajos pētījumos ar zikonotīdu (īslaicīgas un ilgstošas iedarbības), tabulā apkopotas pēc sastopamības rādītājiem, ja vien nav norādīts citādi. Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to biežuma samazinājuma secībā.

Ļoti bieži ($\geq 1/10$)

Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)

Retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$)

Reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$)

Ļoti reti ($< 1/10\,000$)

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināms
Infekcijas un infestācijas			sepsis, meningīts	
Imūnās sistēmas traucējumi				Anafilaktiska reakcija ^a
Vielmaiņas un uztures traucējumi		samazināta ēstgriba, anoreksija		
Psihiskie traucējumi	apjukuma stāvoklis	trauksme, dzirdes halucinācijas, bezmiegs, uzbudināmība, dezorientācija, halucinācijas, redzes halucinācijas, depresija, paranoja, aizkaitināmība, depresijas saasinājums, nervozitāte, afekta labilitāte, izmaiņas psihiskajā stāvoklī, palielināta trauksme, palielināts apjukums	delīrijs, psihotiskie traucējumi, domas par pašnāvību, pašnāvības mēģinājums, bloķētas domas, anormāli sapņi, agresivitāte	

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	reibonis, nistagms, atmiņas traucējumi, galvassāpes, miegainība	dizartrijs, amnēzija, garšas traucējumi, tremors, līdzsvara traucējumi, ataksija, afāzija, dedzinoša sajūta, nomierināšanās, parestēzijas, hipoestēzija, uzmanības traucējumi, runas traucējumi, arefleksija, koordinācijas traucējumi, posturālais reibonis, kognitīvie traucējumi, hiperestēzija, hiporefleksija, garšas zudums, nomākta apziņa, jutīguma traucējumi, ožas traucējumi, intelektuālās darbības traucējumi	nesakarīgums, bezsamaņa, koma, stupors, konvulsijas, cerebrovaskulārie traucējumi, encefalopātija	
Acu bojājumi	neskaidra redze	diplopija, redzes traucējumi, fotofobija		
Ausu un labirinta bojājumi		vertigo, tinīts		
Sirds funkcijas traucējumi			priekškambaru fibrilācija	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		ortostatiskā hipotensija, hipotensija		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		aizdusa	respiratorais distress	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	slikta dūša, vemšana	caureja, sausums mutē, aizcietējums, slikta dūša, sāpes vēdera augšdaļā	dispepsija	
Ādas un zemādas audu bojājumi		nieze, pastiprināta svīšana	izsitumi	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		sāpes locēkļos, mialģija, spazmas muskuļos, krampji muskuļos, muskuļu vājums, artralģija,	rabdomiolīze, miozīts, muguras sāpes, muskuļu raustīšanās, kakla sāpes	

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināms
		perifērā tūska		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		urīna retence, urīna aizture, sāpīga un apgrūtināta urinēšana, urīna nesaturēšana	akūta nieru mazspēja	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	gaitas traucējumi, astēnija	nogurums, hipertermija, letarģija, perifērā tūska, drebuļi, ģībonis, sāpes krūtīs, aukstuma sajūta, sāpes, nervozitātes sajūta, pastiprinātas sāpes	apgrūtināta staigāšana	
Izmeklējumi		paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs, samazināta ķermeņa masa	elektrokardiogrammas anormalitātes, paaugstināts aspartāta aminotransferāzes un kreatīna fosfokināzes MM līmenis asinīs, paaugstināta ķermeņa temperatūra	

a. No spontāniem ziņojumiem

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Meningīts

Zāļu ievadīšanai intratekāļā ceļā ir potenciāli smagu infekciju risks, tādu kā meningīts, kas var apdraudēt dzīvību. Pacienti un ārstiem jāuzmanās, ja parādās meningīta tipiskie simptomi un pazīmes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kreatīna fosfokināzes līmeņa paaugstināšanās

Kreatīna fosfokināzes līmeņa paaugstināšanās parasti noritēja bez simptomiem. Kreatīnkināzes līmeni ieteicams kontrolēt. Kreatīna fosfokināzes līmeņa straujas vai nozīmīgas paaugstināšanās un vienlaikus novērotu miopātijas vai rabdomiolīzes klīnisku pazīmju gadījumā jāapsver zikonotīda lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar CNS saistītās nevēlamās blakusparādības

Pacienti, kurus ārstē ar zikonotīdu, bieži novēro kognitīvās un neiropsihiskās blakusparādības. Kognitīvie traucējumi parasti parādās pēc dažām ārstēšanas nedēļām. Pacienti, kurus ārstē ar zikonotīdu, novērotas akūtu psihisku traucējumu epizodes, piemēram, halucinācijas, paranoidālās reakcijas, naidīgums, agresivitāte, delīrijs, psihoze un maniakālās reakcijas. Ja attīstās kognitīvo traucējumu vai neiropsihisko blakusparādību pazīmes vai simptomi, zikonotīda deva jāsamazina vai tā lietošana jāpārtrauc, bet jāizvērtē arī citi veicinošie cēloņi. Zikonotīda kognitīvā iedarbība ir atgriezeniska parasti 1–4 nedēļu laikā pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas, bet dažos gadījumos tā var saglabāties. Pirms un pēc zikonotīda intratekālo infūziju sākšanas ieteicams, ka pacientus novērtē neiropsihiatrijas speciālists (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pētījumos ar intravenozu infūziju veseli vīrieši – brīvprātīgie saņēma zikonotīdu devās līdz 70000 µg/dienā vai 3200 reizes maksimālo ieteicamo dienas intratekāļās infūzijas devu. Gandrīz visiem pacientiem, kas saņēma lielas zikonotīda devas intravenozi, tika novērota posturālā hipotensija.

Maksimālā ieteicamā intratekāļā deva ir 21,6 µg/dienā. Maksimālā paredzētā intratekāļā zikonotīda deva klīniskos pētījumos sastādīja 912 µg/dienā pēc pieaugošas titrēšanas 7 dienu laikā.

Simptomi

Vienā klīniskā pētījumā vīrietis – vēža slimnieks saņēma nejaušu IT zikonotīda pārdozēšanu 744 µg 24 stundu laikā (31 µg/stundā) un atsāka ārstēšanu ar paredzēto devu pēc sāpju intensitātes vizuālā analoga skala (SIVAS) samazināšanas no 82 līdz 2,5 mm. Dažiem pacientiem, kas saņēma intratekāļās devas, kuras pārsniedza maksimālo ieteicamo devu, novēroja pastiprinātus farmakoloģiskos efektus, piem., ataksiju, nistagmu, reiboni, stuporu, nomāktu apziņu, muskuļu spazmas, apjukuma stāvokli, sedāciju, hipotensiju, afāziju, runas traucējumus, sliktu dūšu un vemšanu. Nebija norādījumu par respiratoru nomākšanu. Lielākā daļa novērotu pacientu atguvās 24 stundu laikā pēc zāļu atcelšanas.

Kontrole

Pacientiem pēc pārdozēšanas jāveic vispārējie medicīniskie atbalsta pasākumi, kamēr netiks likvidēts zāļu pastiprinātais farmakoloģiskais efekts.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretsāpju līdzekļi, citi pretsāpju un pretdrudža līdzekļi, ATĶ kods: N02BG08

Darbības mehānisms

Zikonotīds ir ω-konopeptīda sintētiskais analogs, MVIIA, kas tika atrasts *Conus magus* jūras gliemeža indē. Tas ir N-tipa kalcija kanālu blokators NKKB (*NCCB – N-type calcium channel blocker*). NKK regulē neiromediatoru izdali specifiskos neironos, kuri atbild par sāpju apstrādi muguras smadzenēs. Savienojumā ar šiem neirāliem NKK zikonotīds inhibē pret spriegumu jutīgu kalcija plūsmas primāros centrālos nociceptorus, kas beidzas muguras smadzeņu mugurējā raga virspusējos slāņos. Savukārt, tas inhibē to neiromediatoru izdali (ieskaitot vielu P) un tādējādi muguras smadzeņu sāpju signāla parādīšanos.

Farmakodinamiskā iedarbība

Kaut gan tika novērotas statistiski nozīmīgas saistības un pieņemama korelācija starp iedarbību uz cerebrospinālo šķidrumu CSŠ (*CSF – cerebrospinal fluid*) un (ASC, C_{max}) klīnisko reakciju pakāpi 1 stundu pēc IT ievadīšanas, tomēr netika noteiktas labi definētas saistības starp devu, koncentrāciju un atbildi. Daudzi pret terapiju uzņēmīgi pacienti saņem gandrīz maksimālo pretsāpju līdzekļu devu dažu stundu laikā pēc piemērotas devas iedošanas. Tomēr, dažiem pacientiem maksimālie efekti var tikt aizkavēti apmēram uz 24 stundām. Ņemot vērā atsāpīšanās un blakusparādības pie līdzīgām devām, ieteicamais intervāls starp devu palielināšanos ir 48 stundas vai vairāk. Ja nepieciešams, devu var samazināt par jebkuru daudzumu (ieskaitot infūzijas pārtraukšanu), lai novērstu blakusparādības.

Nervu sistēmas blakusparādības, īpaši reibonis, slikta dūša un gaitas traucējumi korelē ar iedarbību uz CSŠ, kaut gan noteikta saistība netika definēta.

Zema plazmas iedarbība notiek IT infūzijas laika sakarā ar zemu ieteiktu IT infūzijas rādītāju un relatīvi ātru plazmas attīrīšanos (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādējādi ar sistēmisko iedarbību saistītiem farmakoloģiskiem efektiem jābūt minimāliem.

Vidējā deva pie reakcijas ir apmēram 6,0 µg/dienā un apmēram 75% pacientiem, kuriem ir reakcija, ir nepieciešama deva $\leq 9,6$ µg/dienā. Lai ierobežotu nopietnu blakusparādību biežumu, ir ieteicama maksimālā deva 21,6 µg/dienā. Tomēr, klīniskos pētījumos tika novērots, ka pacienti, kas panes devas 21,6 µg/dienā pēc lēnas titrēšanas 3 – 4 nedēļu periodā, galvenokārt panes lielākas devas līdz pat 48,0 µg/dienā.

Nav pierādījumu par farmakoloģiskās tolerances attīstību pret zikonotīdu pacientiem. Tomēr, ņemot vērā ierobežotus datus, nevar izslēgt tolerances attīstību. Jāveic intratekāļā katetra caurlaidības pārbaude, ja nepieciešama zikonotīda deva pakāpeniski pieaug un nav ieguvuma vai blakusparādību pieauguma.

Alternatīvi devu režīmi, piemēram, mazāku zikonotīda devu ievades sākšana un ievadīšana bolus injekciju veidā, izpētīti tikai dažos pētījumos, par kuriem pieejami dati literatūrā.

Mazāku devu lietošana nepārtrauktā ievadīšanā tika pierādīta nolūkā sasniegt labāku iedarbību, bet ar mazāku skaitu blakusparādību.

Pētījumi par bolus ievadi liecina, ka devu ievadīšana bolus veidā var noderēt to pacientu noteikšanā, kam varētu būt ieguvumi no zikonotīda lietošanas ilgtermiņā, tomēr tad var rasties vairāk blakusparādību nekā pēc nepārtrauktām infūzijām.

Šie pētījumi vedina domāt, ka šie alternatīvie zikonotīda ievadīšanas paņēmieni ir iespējami, tomēr ierobežotā pacientu skaita dēļ rezultāti ir nepārliecinoši un šobrīd nav pieejami pietiekami pierādījumi, lai izteiktu galīgus ieteikumus šādiem alternatīviem devu ievades režīmiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Tika veikti trīs placebo kontrolēti IT zikonotīda klīniskie pētījumi.

Divi īstermiņa pētījumi, 95-001 (ļaudabīgās sāpes) un 96-002 (neļaudabīgās sāpes), kas iekļauj 366 pacientus, pierādīja intratekāļā zikonotīda efektivitāti stipru hronisku sāpju ārstēšanā, izmantojot procentu izmaiņas sāpju intensitātes vizuālā analoga skalā SIVAS (*VASPI – visual analog scale of pain intensity*) kā pirmo efektivitātes mērījumu. Šie pētījumi bija īstermiņa, 5 un 6 dienas attiecīgi, un tajos lietoja ātrāku devu palielināšanu un lielākās devas nekā ieteikts 4.2. apakšpunktā.

Pētījuma 95-001 efektivitātes rezultāti

Parametrs	Sākotnējā rezultāta nozīmējums		p-vērtība
	Zikonotīds (n = 71)	Placebo (n = 40)	
Vidējais SIVAS rezultāts sākumpunktā, mm (SN)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	–
Vidējais SIVAS rezultāts sākotnējās titrēšanas beigās, mm (SN)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	–
SIVAS rezultāta uzlabošanas % sākotnējās titrēšanas beigās (SN)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Reaģējušie pacienti ^a n (%)	34 (47,9%)	7 (17,5%)	0,001
Deva titrēšanas beigās (µg/st)			
Vidēji	0,91		
Mediāna	0,60		
Diapazons	0,074 – 9,36		

^aReaģējuši pacienti tika noteikti kā pacienti, kuriem 1) novēroja ≥ 30% SIVAS (sāpju intensitātes vizuālā analoga skala) rezultātu samazināšanos salīdzinājumā ar sākumpunktu; 2) vienlaicīgi saņēma stabilus vai samazinātus opioīdu pretsāpju līdzekļus; un 3) bija nemainīgs opiātu tips no preinfūzijas, ja saņēma opiātus.

SN – standarta novirze.

Efektivitātes rezultāti no pētījuma 96-002

Parametrs	Sākotnējā rezultāta nozīmējums		p-vērtība
	Zikonotīds (n = 169) ^b	Placebo (n = 86)	
Vidējais SIVAS rezultāts sākumpunktā, mm (SN)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	–
Vidējais SIVAS rezultāts sākotnējās titrēšanas beigās, mm (SN)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	–
SIVAS rezultāta uzlabošanas % sākotnējās titrēšanas beigās (SN)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Reaģējušie pacienti ^a n (%)	57 (33,7%)	11 (12,8%)	< 0,001
Deva titrēšanas beigās (µg/hr)			
Vidēji	1.02		
Mediāna	0.50		
Diapazons	0,019 – 9,60		

^aReaģējuši pacienti tika noteikti kā pacienti, kuriem 1) novēroja ≥ 30% SIVAS rezultātu samazināšanos salīdzinājumā ar sākumpunktu; 2) vienlaicīgi saņēma stabilus vai samazinātus opioīdu pretsāpju līdzekļus; un 3) bija nemainīgs opiātu tips no preinfūzijas, ja saņēma opiātus.

^b164 pacientiem bija zikonotīda SIVAS rezultāti titrēšanas beigās.

SN – standarta novirze.

Sāpju etioloģija pētījumos 95-001 (ļaudabīgas sāpes) un 96-002 (neļaudabīgas sāpes) bija dažādas un ietvēra sāpes kaulos (n = 38), galvenokārt kaulu metastāžu dēļ (n = 34), mielopātiju (n = 38), pusei no viņiem bija mugurkaula ievainojums ar paralīzi (n = 19), neiropātiju (n = 79), radikulopātiju (n = 24), sāpes mugurkaulā (n = 91), galvenokārt neveiksmīgas mugurkaula operācijas dēļ (n = 82), un citas etioloģijas (n = 82). Dažiem pacientiem bija vairāk par vienu sāpju cēloni. IT zikonotīda efektivitāte bija acīmredzama visās grupās.

Pētījums 301 (n = 220) bija ilgstošs (21 dienu), kas iekļāva piesardzīgāku titrēšanu un IT zikonotīda zemākas devas, tajā piedalījās visgrūtāk ārstējamo pacientu grupa no trīs pētījumiem. Visiem pacientiem pētījumā 301 IT terapija kopā ar pretsāpju līdzekļiem bija neveiksmīga un viņu ārsti uzskatīja, ka 97% pacientu bija grūti ārstējami, lietojot pašlaik pieejamas ārstēšanas metodes. Lielākai daļai bija sāpes mugurkaulā (n = 134), īpaši pēc neveiksmīgas mugurkaula operācijas (n = 110); mazākam skaitam bija neiropātija (n = 36). Tikai pieciem pacientiem bija ļaundabīgas sāpes. Primārais kritiskais punkts bija procentu izmaiņas SIVAS skalā. IT zikonotīda efektivitāte pētījumā 301 bija zemāka nekā divos iepriekšējos īslaicīgos pētījumos. Blakusparādību biežums un smagums arī bija zemāki.

Efektivitātes rezultāti no pētījuma 301

Parametrs	Sākotnējā rezultāta nozīmējums		p-vērtība
	Zikonotīds (n = 112)	Placebo (n = 108)	
Vidējais SIVAS rezultāts sākumpunktā, mm (SN)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Vidējais SIVAS rezultāts sākotnējās titrēšanas beigās, mm (SN)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	—
SIVAS rezultāta uzlabošanas % sākotnējās titrēšanas beigās (SN)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Reaģējuši pacienti ^a n (%)	18 (16,1%)	13 (12,0%)	0,390
Deva titrēšanas beigās (µg/hr)			
Vidēji	0,29		
Mediāna	0,25		
Diapazons	0,0 – 0,80		

^aReaģējuši pacienti tika noteikti kā pacienti, kuriem novēroja ≥ 30% SIVAS rezultātu samazināšanos salīdzinājumā ar sākumpunktu.

SN – standarta novirze.

Kombināciju pētījumi ar IT morfiju.

Klīniskie pētījumi 201 un 202 norādīja, ka IT zikonotīda un IT morfija kombinācija var efektīvi samazināt sāpes un samazināt sistēmisko opioīdu lietošanu ilgstošā laika periodā pacientiem, kuru sāpes nav iespējams adekvāti kontrolēt, izmantojot viņu maksimāli panesamo IT zikonotīda devu (mediānā 8,7 µg/dienā, vidējā 25,7 µg/dienā – pētījums 201) vai kombinējot ar tikai ar IT morfiju (pētījums 202). Ja tiek pievienots IT zikonotīds IT morfija devu stabilizēšanai, tāpat kā uzsākot IT zikonotīda monoterapiju, iespējama psihopātisku blakusparādību izpausme (piemēram, halucinācijas, paranoīdas reakcijas) vai arī var būt nepieciešama medikamentu lietošanas pārtraukšana sakarā ar blakusparādību pastiprināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Zikonotīda CSS farmakokinētiskās īpašības tika pētītas vienu stundu pēc IT infūzijas 1–10 µg zikonotīda pacientiem ar hroniskām sāpēm. Vēl tika pētītās plazmas farmakokinētiskās īpašības pēc intravenozām devām (0,3–10 µg/kg/24 st). IT un intravenozie farmakokinētiskie dati ir apkopoti zemāk.

Zikonoīda CSŠ un plazmas farmakokinētiskās īpašības [vidēji ± SD (vidēji)]

Ievadīšanas ceļš	Šķidruma matrkss	Pacientu skaits	KL (ml/min)	Sd (ml)	t _{1/2} (st)
Intratekālais	CSŠ	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
Intravenozais	Plazma	21	270 ± 44 (260)	30460 ± 6366 (29320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

KL = klīrenss; Sd = sadales daudzums; t_{1/2} = sadale

Uzsūkšanās

Pēc vienas stundas IT ievadīšanas (1–10 µg), gan kumulatīvās iedarbības (ASC; diapazons: 83,6–608 ng/h/ml) un lielākās iedarbības (C_{max}; diapazons: 16,4–132 ng/ml) vērtības bija mainīgas un atkarīgas no devas, bet parādījās tikai aptuveni proporcionāli devām. Plazmas koncentrācijas pēc nepārtrauktām (≥ 48 st) IT infūzijām (≤ 21,6 µg/dienā) bija relatīvi zemas un parasti nedīagnosticējamas (piem., apmēram 80% no plazmas paraugiem, kas paņemti no pacientiem ar sāpēm, nesatur mērāmās zāles; < 0,04 ng/ml). Netika novērota zikonoīda uzkrāšana plazmā pēc ilgstošas IT ievadīšanas (līdz 9 mēnešiem).

Izkliede

Vidējais zikonoīda CSŠ izkļiedes tilpums (Sd: 99 ml) ir starp muguras smadzeņu CSŠ daudzumu (apmēram 75 ml) un kopējo CSŠ daudzumu (apmēram 130 ml). Zikonoīds tiek sadalīts galvenokārt CSŠ, pirms tas ieiet sistēmiskā cirkulācijā. Sasniedzot sistēmisko cirkulāciju, zikonoīds tiek sadalīts plašāk, balstoties uz plazmas izkļiedes tilpumu, kas sastāda apmēram 30 l, un sastāda tikai 53% no robežas (nespecifiskā) cilvēku plazmas proteīna.

Biotransformācija

Zikonoīds ir peptīds, kas sastāv no 25 dabiskām L-konfigurācijas aminoskābēm, un ievērojami nemetabolizējas CSŠ. Pēc iziešanas sistēmiskajā cirkulācijā, zikonoīds pirmkārt ir jutīgs proteolītiskai šķelšanai, ko veic dažādas universālās peptidāzes/proteāzes, kas atrodas lielākajā daļā orgānu (piem., nierēs, aknās, plaušās, muskuļos utt.), un tādējādi tiek sadalīts peptīdu fragmentos un individuālās brīvās aminoskābēs. Ražotās brīvas aminoskābes uznesīs šūnu nesējsistēmas un tās tiks pakļautas normālam starpmetabolismam vai izmantotas kā pamats būtiskiem biosintētiskiem procesiem. Sakarā ar šo peptidāžu plašu izplatīšanu aknu vai nieru bojājumiem nevajadzētu skart zikonoīda sistēmisko klīrensu. Dažādu proteolītiskās šķelšanas produktu bioloģiskā aktivitāte netika novērtēta. Maz iespējams, ka zikonoīda šķelšanas produktiem būs ievērojama bioloģiskā aktivitāte, jo peptīdiem, kas sastāv no atsevišķām peptīdu cilpu struktūrām, kā tika atklāts, ir saistoša līdzība ar N-tipa sprieguma jutīgiem kalcija kanāliem, kuri ir par dažām lieluma pakāpēm zemāki nekā pamatsastāvdaļa (zikonoīda).

Eliminācija

Vidējais zikonoīda KL (0,38 ml/min) aptuveni atbilst pieaugušā cilvēka CSŠ apgrozījuma koeficientam (0,3–0,4 ml/min). Tādējādi, zikonoīds tiks izvadīts no CSŠ (vidējais t_{1/2} = 4,6 st.) ar CSŠ tilpuma plūsmu no CNS caur arahnoidālā apvalka bārkstīņām ar turpmāko pārneši sistēmiskajā cirkulācijā. Ļoti lēni cirkulējošās plazmas zikonoīda koncentrācijas var novērot pēc IT ievadīšanas sakarā ar zemu IT infūzijas koeficientu un relatīvi ātru plazmas klīrensu. Vidējais plazmas eliminācijas pusperiods (t_{1/2}) ir 1,3 st. Zikonoīds ir peptīds ar relatīvi mazu molekulāro masu (MS = 2639) un to filtrē nieru kamoliņi, bet tikai minimālais zikonoīda daudzums (< 1%) ir atrodams cilvēka urīnā pēc intravenozās ievadīšanas. Tas notiek tāpēc, ka lielākā daļa izfiltrētās aktīvas vielas ir ātri uzsūkta šūnās un tiek ātri transportēta atpakaļ uz sistēmisko cirkulāciju.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Nav ticis veikts neviens formāls pētījums, kas novērtētu ietekmi nieru vai aknu traucējumu gadījumā; tomēr, ņemot vērā to, ka peptidāzes atrodas dažādos ķermeņa orgānos, nav paredzams, ka nieru vai aknu traucējumi ievērojami ietekmēs zikonotīda iedarbību.

Citas īpašas pacientu grupas

Kaut gan ir pieejami tikai ierobežoti dati, nav nepārprotamu rases, auguma, ķermeņa masas, dzimuma vai vecuma efektu uz CSŠ zikonotīda iedarbību pēc IT ievadīšanas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.

Subhroniskās nepārtrauktas intratekālās infūzijas pētījumos žurkām un suņiem tika novērota iedarbība uz uzvedību pie devām ≥ 8 reizēs lielākām nekā maksimāli ieteicamā klīniskās intratekālās infūzijas deva 21,6 $\mu\text{g}/\text{dienā}$ (uz mg/kg pamata). Šie efekti tika noteikti, pārsniedzot zikonotīda farmakoloģisko devu, nevis neirotoksisko bojājumu vai mērķorgānu toksicitātes dēļ. Novērojumi iekļāva pārejošus un atgriezeniskus neiroloģiskus efektus, kas ietvēra tremoru, nekoordinētas kustības un hiper- un hipoaktivitāti.

Ilgstošā N-tipa kalcija kanālu bloka neirālo funkciju ilgstošas sekas netika novērotas eksperimentos ar dzīvniekiem. Eksperimentos ar dzīvniekiem netika pētītas neiroloģiskā signāla izmaiņas. Zikonotīds neinducēja bakteriālo gēnu mutāciju un nebija genotoksisks. Netika veikti ilgstoši pētījumi uz dzīvniekiem, lai izvērtētu zikonotīda kancerogēno potenciālu. Tomēr, zikonotīds neinducēja šūnu transformāciju *in vitro* pārbaudē Sīrijas kāmjū embrijiem (SKE) un nepaaugstināja šūnu proliferāciju (pirmsaudzēja bojājuma veidošanās) vai apoptozi pēc subhroniskās intratekālās iedarbības suņiem.

Reproduktivitātes pētījumos žurkām netika novērota iedarbība uz tēviņiem, mātītēm tika novērotas *corpora lutea*, implantācijas vietu un dzīvo embriju skaita samazināšanās. Netika novērotas blakusparādības mātīšu vairošanās vai postnatālai attīstībai žurkām pie sistēmiskās iedarbības līdz pat 2300 reizēm cilvēka iedarbības pie maksimāli ieteicamās intratekālās devas.

Zikonotīds nebija teratogēns žurkām un trušiem pie iedarbības < 100 reizes cilvēka plazmas līmeņa.

Šie rezultāti nenorāda uz ievērojamu risku cilvēkiem sakarā ar relatīvi augstu sistēmisko iedarbību, kuru efektus uz žurkām un trušiem nepieciešams noskaidrot.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Metionīns
Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām
Sālsskābe (pH regulētājs)
Nātrija hidroksīds (pH regulētājs)

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi

Uzglabāšana lietošanas laikā (atšķaidītas zāles)

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 60 dienas pie 37°C.

No mikrobioloģiskā viedokļa, ja zāles ir atšķaidītas, tās nekavējoties jāievada infūzijas sūknī. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par zāļu uzglabāšanas laiku un nosacījumiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un šis laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas pie 2°C – 8°C, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētā aseptiskā vidē.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt flakonu ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu to no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I klases stikla flakons ar butilgumijas aizbāzni, kas pārklāts ar fluoru saturošu polimēru.

Katrs flakons satur 1, 2 vai 5 ml šķīduma infūzijām.

Viens flakons iepakojumā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ja nepieciešama atšķaidīšana, pirms lietošanas Prialt jāatšķaida aseptiski ar konservantu nesaturošu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām. Infūzijas sūknī izmantojamā šķīduma koncentrācija nedrīkst būt mazāka par 5 µg/ml zikonotīda ārējam sūknim un 25 µg/ml iekšējam sūknim.

Jāievēro stingras aseptiskas procedūras infūzijas šķīduma pagatavošanas un sūkņa uzpildes laikā. Pacientam un veselības speciālistam jāzina, kā sagatavot ārējās un iekšējās infūzijas sistēmu un jāievēro piesardzības pasākumi pret infekciju.

Sūkņu lietošanai no ražotāja jāsaņem īpašas instrukcijas.

Pierādīta Prialt ķīmiskā un fizikālā saderība ar implantējamo Synchromed sūkni un ārējo CADD-mikrosūkni ar augstāk norādīto koncentrācijas pakāpi. Ķīmiskā un fizioloģiskā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 14 dienas pie 37°C Synchromed sūknī, kad sūknis iepriekš netika pakļauts zāļu iedarbībai. Tāpēc sākotnēji ievadītais šķīdums jānomaina pēc 14 dienām.

Prialt ir stabils 60 dienas pie 37°C Synchromed sūknī, kurš iepriekš tika pakļauts zāļu iedarbībai. Stabilitāte tika pierādīta 21 dienu istabas temperatūrā CADD-mikrosūknī.

Tehniskie dati ir sniegti tikai kā informācija, un tiem nav jāierobežo veselības aprūpes speciālistu izvēle. Prialt ievadīšanai jāizmanto CE iezīmēti sūkņi, kas ir līdzvērtīgi Synchromed un CADD-mikrosūkņiem.

Sūkņi, kas iepriekš lietoti citu zāļu ievadīšanai, jāizmazgā trīs reizes ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām (bez konservantiem) pirms uzpildīt ar Prialt. Pēc iespējas jāsamazina gaisa ievadīšana sūkņa rezervuārā vai kātridžā, jo skābeklis var sabojāt zikonotīdu.

Pirms uzsākt ārstēšanu, iekšējais sūknis jāizskalo trīs reizes ar 2 ml Prialt koncentrācijā 25 µg/ml. Prialt koncentrācija sākotnējā sūknī var samazināties adsorbcijas dēļ uz ierīces virsmām, un/vai atšķaidīšanas dēļ ierīces starptelpā. Tāpēc pēc Prialt pirmās lietošanas rezervuārs jāiztukšo un jāuzpilda pēc 14 dienām. Vēlāk sūknis jāiztukšo un jāuzpilda ik pēc 60 dienām.

Prialt pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai nav daļiņu un krāsas maiņas. Šķīdumu nedrīkst lietot, ja šķīduma krāsa izmainījusies, tas kļuvis duļķains vai redzamas daļiņas.

Tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/04/302/001 – 1 ml šķīdums infūzijām.
EU/1/04/302/002 – 2 ml šķīdums infūzijām.
EU/1/04/302/003 – 5 ml šķīdums infūzijām.

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2005. gada 21. februāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 18. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

HWI development GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Prialt 25 mikrogrami/ml šķīdums infūzijām
ziconotide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs mililitrs satur 25 mikrogramus zikonotīda (acetāta veidā)
Katrs flakons satur 500 mikrogramus zikonotīda (acetāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Metionīns, nātrija hlorīds, ūdens injekcijām, sālsskābe un nātrija hidroksīds.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām.

Viens 20 ml flakons
500 mikrogrami/20 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intratekāli lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt flakonu ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu to no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/04/302/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**ETIĶETE UZ FLAKONA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Prialt 25 µg/ml šķīdums infūzijām
ziconotide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs mililitrs satur 25 mikrogramus zikonotīda (acetāta veidā)
Katrs flakons satur 500 mikrogramus zikonotīda (acetāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Metionīns, nātrija hlorīds, ūdens injekcijām, sālsskābe un nātrija hidroksīds.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām.

Viens 20 ml flakons
500 mikrogrami/20 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intratekāli lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt flakonu ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu to no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/04/302/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Prialt 100 mikrogrami/ml šķīdums infūzijām
ziconotide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 ml:

Katrs mililitrs satur 100 mikrogramus zikonotīda (acetāta veidā).

Katrs flakons satur 100 mikrogramus zikonotīda (acetāta veidā).

2 ml:

Katrs mililitrs satur 100 mikrogramus zikonotīda (acetāta veidā).

Katrs flakons satur 200 mikrogramus zikonotīda (acetāta veidā).

5 ml:

Katrs mililitrs satur 100 mikrogramus zikonotīda (acetāta veidā).

Katrs flakons satur 500 mikrogramus zikonotīda (acetāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Metionīns, nātrija hlorīds, ūdens injekcijām, sālsskābe un nātrija hidroksīds.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām.

1 ml:

Viens 1 ml flakons

1 ml

100 mikrogrami/1 ml

2 ml:

Viens 2 ml flakons

2 ml

200 mikrogrami/2 ml

5 ml:

Viens 5 ml flakons

5 ml

500 mikrogrami/5 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intratekālai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt flakonu ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu to no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

1 ml:

EU/1/04/302/001

2 ml:

EU/1/04/302/002

5 ml:

EU/1/04/302/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ETIKETE UZ FLAKONA**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Prialt 100 µg/ml infūzijām
Ziconotide
Intratekālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

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. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Prialt 25 mikrogrami/ml šķīdums infūzijām Zikonotīds (*Ziconotide*)

Pirms Jums tiek ievadītas šīs zāles, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Prialt un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms Jums ievada Prialt
3. Kā lietot Prialt
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Prialt
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Prialt un kādam nolūkam tās/to lieto

Prialt satur aktīvo vielu zikonotīdu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par sāpju remdinošiem vai pretsāpju līdzekļiem. Prialt lieto stipru, ilgstošu sāpju ārstēšanai pieaugušajiem, kam pretsāpju līdzekļi jāievada intratekālas injekcijas veidā (injekcija telpā ap muguras smadzenēm un smadzenēm).

2. Kas Jums jāzina, pirms Jums ievada Prialt

Jums nedrīkst ievadīt Prialt šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret zikonotīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ievada pretvēža zāles telpā ap muguras smadzenēm.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Jums ievada Prialt, konsultējieties ar ārstu.

- Ilgstošas Prialt lietošanas sekas šobrīd nav skaidras, un vēl nav izslēgta iespēja, ka zāles toksiski iedarbojas uz muguras smadzenēm. Ja nepieciešama ilgstoša ārstēšana, iespējams būs vajadzīga rūpīga stāvokļa kontrole (par ko lems Jūsu ārsts).
- Ja Jums ievada Prialt caur sūkni, kas atrodas ārpus Jūsu ķermeņa, ir svarīgi vienu reizi dienā pārbaudīt, vai nav infekcijas pazīmju vietā, kur caurule ieiet ķermenī.
- Ja Jūs pamanījāt infekcijas pazīmes ap cauruli, tādas kā ādas apsārtumu, pietūkumu, sāpes vai izdalījumus, Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu un jāuzsāk infekcijas ārstēšana.
- Ja Jums parādās jutīgums vietā ap cauruli bez infekcijas pazīmēm, Jums pēc iespējas ātrāk jākonsultējas ar ārstu, jo jutīgums var būt infekcijas agrīna pazīme.
- Ja Jums ievada Prialt caur sūkni, kas atrodas ārpus Jūsu ķermeņa, un kāda no infūzijas caurulēm atvienojas, Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu vai medmāsu.
- Ja Jums parādās kāds no sekojošiem simptomiem: augsta temperatūra, galvassāpes, stīvs kakls, nogurums, apjukums, slikta dūša, vemšana vai periodiskas lēkmes, tie var būt meningīta simptomi. Jums nekavējoties jāpaziņo ārstam, ja Jums ir kāds no augstāk minētiem simptomiem.
- Ja Jūs pamanījāt nelabvēlīgas izmaiņas savā domāšanā, garastāvoklī vai atmiņā, lūdzu, pasakiet to savam ārstam.
- Ja Jūs saņemat ķīmijterapiju, lūdzu, pasakiet to savam ārstam.
- Iespējams, ka Jūsu asinīs paaugstināsies enzīma kreatīnkināzes līmenis un, lai gan tas parasti neizraisa simptomus un nerada problēmas, Jūsu ārsts iespējams kontrolēs šī enzīma līmeni.

- Turklāt Jums laiku pa laikam var rasties problēmas ar muskuļiem. Šādā gadījumā nekavējoties vērsieties pie sava ārsta, kas iespējams izlems pārtraukt Prialta terapiju.
- Nekavējoties izstāstiet ārstam, ja pēc zāļu ievadīšanas jūtat kādu no šiem simptomiem: pēkšņa sēkšana, apgrūtināta elpošana, sāpes krūtīs, plakstiņu, sejas vai lūpu tūska, izsitumi vai nieze (īpaši, ja tiek skarts viss ķermenis). Tās var būt smagas alerģiskas reakcijas pazīmes.
 - Pacientiem ar stiprām hroniskām sāpēm ir lielāks pašnāvību un pašnāvības mēģinājumu biežums, nekā vidēji populācijā. Prialta tāpat var izraisīt vai pastiprināt depresiju cilvēkiem ar sliekšmi uz to. Ja Jums ir depresija vai kādreiz bijusi depresija, informējiet par to savu veselības aprūpes speciālistu, pirms Jums tiek sākta terapija ar Prialta. Ja pēc Prialta ievades sākšanas depresijas izpausmes pasliktinās vai parādās citi simptomi, kas ietekmē garastāvokli, informējiet par to savu veselības aprūpes speciālistu.
 - Terapijas laikā Jūs varat izjust miegainību vai arī nespēju pilnībā uztvert apkārt esošo. Ja tas notiek, nekavējoties informējiet savu ārstu, kas iespējams izlems pārtraukt Prialta terapiju.

Bērni un pusaudži

Prialta nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un Prialta

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot (piemēram, baklofēnu, ko lieto muskuļu spasticitātes ārstēšanai, klonidīnu, ko lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai, bupivakaīnu, ko lieto vietējai anestēzijai, morfiju, ko lieto sāpju remdēšanai, propofolu, ko lieto vispārējai anestēzijai, vai citas zāles, ko ievada intratekālas injekcijas veidā (injekcija telpā ap muguras smadzenēm un smadzenēm)). Jūs varat just miegainību, lietojot Prialta vienlaicīgi ar citām pretsāpju zālēm.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Prialta grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Novērots, ka Prialta lietošana izraisa apjukumu un miegainību. Konsultējieties ar ārstu pirms vadīt transportlīdzekli vai strādāt ar mehānismiem.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā maksimālajā ieteicamajā intratekārajā devā (21,6 µg/dienā), t. i., būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Prialta

Jūsu ārstēšanu ar Prialta nodrošinās ārsts, kuram ir pieredze zāļu ievadīšanā telpā ap muguras smadzenēm, kā arī ārējo un iekšējo infūzijas sūkņu izmantošanā.

Ieteicamā sākuma deva ir ne vairāk kā 2,4 mikrogrami dienā. Ārsts pielāgos Prialta devu atkarībā no sāpju stipruma, pievienojot ne vairāk kā 2,4 mikrogramus/dienā. Maksimālā deva ir 21,6 mikrogrami/dienā. Ārstēšanas sākumā ārsts var palielināt devu ik pēc 1–2 dienām un biežāk. Ja nepieciešams, devu var samazināt vai pārtraukt ievadīšanu, ja ir pārāk izteiktas blakusparādības.

Prialta ievada ļoti lēnas nepārtrauktas injekcijas veidā telpā ap muguras smadzenēm (intratekāli ievadē). Zāles tiks ievadītas nepārtraukti no sūkņa, kas ir implantēts Jūsu vēdera sienā vai novietots ārpusē jostas somā. Ārsts apspriedīs ar Jums sūkņa veidu, kāds vislabāk derēs Jums, un pastāstīs, kad Jums jāuzpilda sūknis.

Ja Jūs jūtat pārāk stipras sāpes, saņemot Prialt, vai parādās pārāk lielas blakusparādības, konsultējaties ar ārstu.

Pirms iedot Jums Prialt, Jūsu ārsts var nolemt pārtraukt opiātu (cits zāļu veids, ko lieto sāpju ārstēšanai) ievadīšanu Jūsu mugurkaulā un aizstāt tos ar alternatīvām pretsāpju zālēm.

Ja saņemat Prialt vairāk, nekā noteikts

Ja Jūs esat lietojis Prialt vairāk, nekā norādīja ārsts, Jūs varat justies slikti un var parādīties tādi simptomi kā apjukums, problēmas ar runu, grūtības atrast vārdus, pārmērīga trīce, vieglprātība, slikta dūša vai vemšana. Ja tas notiek, nekavējoties griezieties pie ārsta vai slimnīcā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Ja Jūs novērojat šīs nopietnās blakusparādības, Jums nekavējoties jāpastāsta ārstam, jo Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniska ārstēšana.

- Meningīts (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100) ir smadzeņu apvalku iekaisums, ko parasti izraisa infekcija. Meningīta simptomi ir galvassāpes, stīvs kakls, nepatika pret spilgtu gaismu, drudzis, vemšana, apjukums un miegainība.
- Krampji (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100) – krampji (lēkmes) izpaužas kā cilvēka ķermeņa ātra un nekontrolējama raustīšanās. Krampju laikā cilvēka muskuļi vairākkārt saraujas un atslābinās un cilvēks var zaudēt samaņu.
- Domas par pašnāvību vai pašnāvības mēģinājumi (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100).
- Rabdomiolīze (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100) ir muskuļu šķiedru sairums, kas var izraisīt nieru bojājumu. Rabdomiolīzes simptomi ir patoloģiskas krāsas urīns (brūnganā krāsā), mazāka urīna veidošanās, muskuļu vājums, muskuļu sāpes un muskuļu jutīgums.
- Koma (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100) ir bezsamaņas stāvoklis ar apgrūtinātu reaģēšanu un nākšanu pie samaņas.
- Anafilaktiska reakcija (nav zināms, cik daudziem cilvēkiem attīstās) – tā ir smaga alerģiska reakcija, kuras pazīmes ir pēkšņa sēkšana, apgrūtināta elpošana, sāpes krūtīs, plakstiņu, sejas vai lūpu tūska, izsitumi vai nieze (īpaši, ja tiek skarts viss ķermenis).

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 lietotāju no 10)

Apjukums, reibonis, neskaidra redze, galvassāpes, ātras acu kustības, atmiņas zudums vai traucējumi (aizmāršība), vemšana, slikta dūša, vispārējs vājums un miegainība.

Bieži (var skart 1–10 lietotājus no 100)

Samazināta ēstgriba, trauksme vai pieaugoša trauksme, halucinācijas, nespēja aizmigt vai gulēt, satraukums, dezorientācija, depresija vai depresijas pastiprināšanās, nervozitāte, garastāvokļa izmaiņas, izmaiņas psihiskajā stāvoklī (domāšanas traucējumi, apjukums), paranoja, aizkaitināmība, pieaugošs apjukums, grūtības mācīties, atmiņas vai domāšanas traucējumi, zuduši vai samazināti refleksi, problēmas ar vārdu izteikšanu un saprašanu, neskaidra runa, apgrūtināta runa vai runas spējas

zudums, lēnums, līdzsvara vai koordinācijas traucējumi, dedzinoša sajūta, pastiprinātas neparastas sajūtas, samazināts apziņas līmenis (nereaģē vai gandrīz bezsamaņā), sedācija, grūtības koncentrēties, problēmas ar ožu, izmainīta vai zuduša garšas sajūta, trīce, notirpums, redzes dubultošanās, redzes traucējumi, gaismas nepanesamība, troksnis ausīs, reibonis vai griešanās sajūta, vieglprātība vai reibonis, stāvot pazemināts asinsspiediens, elpas trūkums, sausums mutē, sāpes vēderā, slikta dūša, caureja, aizcietējums, svīšana, nieze, muskuļu vājums, muskuļu spazmas, muskuļu krampji, sāpes muskuļos vai locītavās, apgrūtināta vai sāpīga urinēšana, grūtības sākt vai kontrolēt urinēšanu, nervozitātes sajūta, krišana, sāpes vai pastiprinātas sāpes, nogurums, aukstuma sajūta, sejas, kāju vai pēdu pietūkums, sāpes krūtīs, izmaiņas asins ķīmiskajā sastāvā, intelektuālās darbības traucējumi un ķermeņa masas samazināšanās.

Retāk (var skart 1–10 lietotājus no 1000)

Asinssaindēšanās, delīrijs (garīgs apjukums), psihotiski traucējumi (patoloģiskas domas un uztvere), domāšanas traucējumi, patoloģiski sapņi, nesakarība (nespēja sakarīgi izteikties), samaņas zudums, stupors (reakcijas trūkums/pasivitāte), insults, encefalopātija (galvas smadzeņu bojājumi), agresivitāte, patoloģisks sirds ritms, apgrūtināta elpošana, gremošanas traucējumi, izsitumi, muskuļu iekaisums, sāpes mugurā, muskuļu raustīšanās, sāpes sprandā, akūta nieru mazspēja, patoloģiskas izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG), paaugstināta ķermeņa temperatūra, apgrūtināta staigāšana.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Prialt

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc „Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu to no gaismas.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 60 dienas pie 37°C.

No mikrobioloģiskā viedokļa, ja zāles ir atšķaidītas, tās nekavējoties jāievada infūzijas sūknī. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un nosacījumiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un tas nedrīkst pārsniegt 24 stundas pie 2°C – 8°C, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētā aseptiskā vidē.

Šīs zāles nedrīkst lietot, ja pamanāt to krāsas maiņu vai duļķainumu vai ja ir redzamas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiē farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Prialt satur

- Aktīvā viela ir zikonotīds.
- Viens ml šķīduma satur 25 mikrogramus zikonotīda (acetāta veidā).
- Katrs 20 ml flakons satur 500 mikrogramus zikonotīda (acetāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir metionīns, nātrijs hlorīds, ūdens injekcijām, sālsskābe un nātrija hidroksīds.

Prialt ārējais izskats un iepakojums

Prialt ir šķīdums infūzijām (infūzijām). Šķīdums ir caurspīdīgs un bezkrāsains. Prialt tiek piegādāts iepakojumā, kas satur vienu 20 ml flakonu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

HWI development GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Prialt ir caurspīdīgs un bezkrāsains šķīdums vienreizējās lietošanas flakonos. Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai nav daļiņu un krāsas maiņas. Šķīdumu nedrīkst lietot, ja šķīduma krāsa izmainījusies, tas kļuvis duļķains vai redzamas daļiņas.

Tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Ja nepieciešama atšķaidīšana, pirms lietošanas Prialt jāatšķaida aseptiski ar konservantu nesaturošu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām. Infūzijas sūknī izmantojamā šķīduma koncentrācija nedrīkst būt mazāka par 5 µg/ml zikonotīda ārējam sūknim un 25 µg/ml iekšējam sūknim.

Jāievēro stingras aseptiskas procedūras infūzijas šķīduma pagatavošanas un sūkņa uzpildes laikā. Pacientam un veselības speciālistam jāzina, kā sagatavot ārējās un iekšējās infūzijas sistēmu un jāievēro piesardzības pasākumi pret infekciju.

Sūkņu lietošanai no ražotāja jāsaņem īpašas instrukcijas.

Pierādīta Prialt ķīmiskā un fizikālā saderība ar implantējamo Synchromed sūkni un ārējo CADD-mikrosūkni ar augstāk norādīto koncentrācijas pakāpi. Ķīmiskā un fizioloģiskā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 14 dienas pie 37°C Synchromed sūknī, kad sūknis iepriekš netika pakļauts zāļu iedarbībai. Tāpēc sākotnēji ievadītais šķīdums jānomaina pēc 14 dienām.

Prialt ir stabils 60 dienas pie 37°C Synchromed sūknī, kurš iepriekš tika pakļauts zāļu iedarbībai. Stabilitāte tika pierādīta 21 dienu istabas temperatūrā CADD-mikrosūknī.

Tehniskie dati ir sniegti tikai kā informācija, un tiem nav jāierobežo veselības aprūpes speciālistu izvēle. Zikonotīda ievadīšanai jāizmanto CE iezīmēti sūkņi, kas ir līdzvērtīgi Synchromed un CADD-mikrosūkņiem.

Sūkņi, kas iepriekš lietoti citu zāļu ievadīšanai, jāizmazgā trīs reizes ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām (bez konservantiem) pirms uzpildīt ar Prialt. Pēc iespējas jāsamazina gaisa ievadīšanu sūkņa rezervuārā vai kātridžā, jo skābeklis var sabojāt zikonotīdu.

Pirms uzsākt ārstēšanu, iekšējais sūknis jāizskalo trīs reizes ar 2 ml Prialt koncentrācijā 25 µg/ml. Prialt koncentrācija sākotnējā sūknī var samazināties adsorbcijas dēļ uz ierīces virsmām, un/vai atšķaidīšanas dēļ ierīces starptelpā. Tāpēc pēc Prialt pirmās lietošanas, rezervuārs jāiztukšo un jāuzpilda pēc 14 dienām. Vēlāk sūknis jāiztukšo un jāuzpilda ik pēc 60 dienām

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Prialt 100 mikrogrami/ml šķīdums infūzijām Zikonotīds (*Ziconotide*)

Pirms Jums tiek ievadītas šīs zāles, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Prialt un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms Jums ievada Prialt
3. Kā lietot Prialt
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Prialt
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Prialt un kādam nolūkam tās/to lieto

Prialt satur aktīvo vielu zikonotīdu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par sāpju remdinošiem vai pretsāpju līdzekļiem. Prialt lieto stipru, ilgstošu sāpju ārstēšanai pieaugušajiem, kam pretsāpju līdzekļi jāievada intratekālas injekcijas veidā (injekcija telpā ap muguras smadzenēm un smadzenēm).

2. Kas Jums jāzina, pirms Jums ievada Prialt

Jums nedrīkst ievadīt Prialt šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret zikonotīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ievada pretvēža zāles telpā ap muguras smadzenēm.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Jums ievada Prialt, konsultējieties ar ārstu.

- Ilgstošas Prialt lietošanas sekas šobrīd nav skaidras, un vēl nav izslēgta iespēja, ka zāles toksiski iedarbojas uz muguras smadzenēm. Ja nepieciešama ilgstoša ārstēšana, iespējams būs vajadzīga rūpīga stāvokļa kontrole (par ko lems Jūsu ārsts).
- Ja Jums ievada Prialt caur sūkni, kas atrodas ārpus Jūsu ķermeņa, ir svarīgi vienu reizi dienā pārbaudīt, vai nav infekcijas pazīmju vietā, kur caurule ieiet ķermenī.
- Ja Jūs pamanījāt infekcijas pazīmes ap cauruli, tādas kā ādas apsārtumu, pietūkumu, sāpes vai izdalījumus, Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu un jāuzsāk infekcijas ārstēšana.
- Ja Jums parādās jutīgums vietā ap cauruli bez infekcijas pazīmēm, Jums pēc iespējas ātrāk jākonsultējas ar ārstu, jo jutīgums var būt infekcijas agrīna pazīme.
- Ja Jums ievada Prialt caur sūkni, kas atrodas ārpus Jūsu ķermeņa, un kāda no infūzijas caurulēm atvienojas, Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu vai medmāsu.
- Ja Jums parādās kāds no sekojošiem simptomiem: augsta temperatūra, galvassāpes, stīvs kakls, nogurums, apjukums, slikta dūša, vemšana vai periodiskas lēkmes, tie var būt meningīta simptomi. Jums nekavējoties jāpaziņo ārstam, ja Jums ir kāds no augstāk minētiem simptomiem.
- Ja Jūs pamanījāt nelabvēlīgas izmaiņas savā domāšanā, garastāvoklī vai atmiņā, lūdzu, pasakiet to savam ārstam.
- Ja Jūs saņemat ķīmijterapiju, lūdzu, pasakiet to savam ārstam.
- Iespējams, ka Jūsu asinīs paaugstināsies enzīma kreatīnkināzes līmenis un, lai gan tas parasti neizraisa simptomus un nerada problēmas, Jūsu ārsts iespējams kontrolēs šī enzīma līmeni.

- Turklāt Jums laiku pa laikam var rasties problēmas ar muskuļiem. Šādā gadījumā nekavējoties vērsieties pie sava ārsta, kas iespējams izlems pārtraukt Prialt terapiju.
- Nekavējoties izstāstiet ārstam, ja pēc zāļu ievadīšanas jūtat kādu no šiem simptomiem: pēkšņa sēkšana, apgrūtināta elpošana, sāpes krūtīs, plakstiņu, sejas vai lūpu tūska, izsitumi vai nieze (īpaši, ja tiek skarts viss ķermenis). Tās var būt smagas alerģiskas reakcijas pazīmes.
 - Pacientiem ar stiprām hroniskām sāpēm ir lielāks pašnāvību un pašnāvības mēģinājumu biežums, nekā vidēji populācijā. Prialt tāpat var izraisīt vai pastiprināt depresiju cilvēkiem ar sliktu uz to. Ja Jums ir depresija vai kādreiz bijusi depresija, informējiet par to savu veselības aprūpes speciālistu, pirms Jums tiek sākta terapija ar Prialt. Ja pēc Prialt ievades sākšanas depresijas izpausmes pasliktinās vai parādās citi simptomi, kas ietekmē garastāvokli, informējiet par to savu veselības aprūpes speciālistu.
 - Terapijas laikā Jūs varat izjust miegainību vai arī nespēju pilnībā uztvert apkārt esošo. Ja tas notiek, nekavējoties informējiet savu ārstu, kas iespējams izlems pārtraukt Prialt terapiju.

Bērni un pusaudži

Prialt nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un Prialt

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot (piemēram, baklofēnu, ko lieto muskuļu spasticitātes ārstēšanai, klonidīnu, ko lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai, bupivakaīnu, ko lieto vietējai anestēzijai, morfiju, ko lieto sāpju remdēšanai, propofolu, ko lieto vispārējai anestēzijai, vai citas zāles, ko ievada intratekālas injekcijas veidā (injekcija telpā ap muguras smadzenēm un smadzenēm)). Jūs varat just miegainību, lietojot Prialt vienlaicīgi ar citām pretsāpju zālēm.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Prialt grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Novērots, ka Prialt lietošana izraisa apjukumu un miegainību. Konsultējieties ar ārstu pirms vadīt transportlīdzekli vai strādāt ar mehānismiem.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā maksimālajā ieteicamajā intratekārajā devā (21,6 µg/dienā), t. i., būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Prialt

Jūsu ārstēšanu ar Prialt nodrošinās ārsts, kuram ir pieredze zāļu ievadīšanā telpā ap muguras smadzenēm, kā arī ārējo un iekšējo infūzijas sūkņu izmantošanā.

Ieteicamā sākuma deva ir ne vairāk kā 2,4 mikrogrami dienā. Ārsts pielāgos Prialt devu atkarībā no sāpju stipruma, pievienojot ne vairāk kā 2,4 mikrogramus/dienā. Maksimālā deva ir 21,6 mikrogrami/dienā. Ārstēšanas sākumā ārsts var palielināt devu ik pēc 1–2 dienām un biežāk. Ja nepieciešams, devu var samazināt vai pārtraukt ievadīšanu, ja ir pārāk izteiktas blakusparādības.

Prialt ievada ļoti lēnas nepārtrauktas injekcijas veidā telpā ap muguras smadzenēm (intratekāli ievadē). Zāles tiks ievadītas nepārtraukti no sūkņa, kas ir implantēts Jūsu vēdera sienā vai novietots ārpusē jostas somā. Ārsts apspriedīs ar Jums sūkņa veidu, kāds vislabāk derēs Jums, un pastāstīs, kad Jums jāuzpilda sūknis.

Ja Jūs jūtat pārāk stipras sāpes, saņemot Prialt, vai parādās pārāk lielas blakusparādības, konsultējaties ar ārstu.

Pirms iedot Jums Prialt, Jūsu ārsts var nolemt pārtraukt opiātu (cits zāļu veids, ko lieto sāpju ārstēšanai) ievadīšanu Jūsu mugurkaulā un aizstāt tos ar alternatīvām pretsāpju zālēm.

Ja saņemat Prialt vairāk, nekā noteikts

Ja Jūs esat lietojis Prialt vairāk, nekā norādīja ārsts, Jūs varat justies slikti un var parādīties tādi simptomi kā apjukums, problēmas ar runu, grūtības atrast vārdus, pārmērīga trīce, vieglprātība, slikta dūša vai vemšana. Ja tas notiek, nekavējoties griezieties pie ārsta vai slimnīcā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāriet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Ja Jūs novērojat šīs nopietnās blakusparādības, Jums nekavējoties jāpastāsta ārstam, jo Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniska ārstēšana.

- Meningīts (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100) ir smadzeņu apvalku iekaisums, ko parasti izraisa infekcija. Meningīta simptomi ir galvassāpes, stīvs kakls, nepatika pret spilgtu gaismu, drudzis vemšana, apjukums un miegainība.
- Krampji (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100) – krampji (lēkmes) izpaužas kā cilvēka ķermeņa ātra un nekontrolējama raustīšanās. Krampju laikā cilvēka muskuļi vairākkārt saraujas un atslābinās un cilvēks var zaudēt samaņu.
- Domas par pašnāvību vai pašnāvības mēģinājumi (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100).
- Rabdomiolīze (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100) ir muskuļu šķiedru sairums, kas var izraisīt nieru bojājumu. Rabdomiolīzes simptomi ir patoloģiskas krāsas urīns (brūnganā krāsā), mazāka urīna veidošanās, muskuļu vājums, muskuļu sāpes un muskuļu jutīgums.
- Koma (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100) ir bezsamaņas stāvoklis ar apgrūtinātu reaģēšanu un nāksanu pie samaņas.
- Anafilaktiska reakcija (nav zināms, cik daudziem cilvēkiem attīstās) – tā ir smaga alerģiska reakcija, kuras pazīmes ir pēkšņa sēkšana, apgrūtināta elpošana, sāpes krūtīs, plakstiņu, sejas vai lūpu tūska, izsitumi vai nieze (īpaši, ja tiek skarts viss ķermenis).

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 lietotāju no 10)

Apjukums, reibonis, neskaidra redze, galvassāpes, ātras acu kustības, atmiņas zudums vai traucējumi (aizmāršība), vemšana, slikta dūša, vispārējs vājums un miegainība.

Bieži (var skart 1–10 lietotājus no 100)

Samazināta ēstgriba, trauksme vai pieaugoša trauksme, halucinācijas, nespēja aizmigt vai gulēt, satraukums, dezorientācija, depresija vai depresijas pastiprināšanās, nervozitāte, garastāvokļa izmaiņas, izmaiņas psihiskajā stāvoklī (domāšanas traucējumi, apjukums), paranoja, aizkaitināmība, pieaugošs apjukums, grūtības mācīties, atmiņas vai domāšanas traucējumi, zuduši vai samazināti refleksi, problēmas ar vārdu izteikšanu un saprašanu, neskaidra runa, apgrūtināta runa vai runas spējas zudums, lēnums, līdzsvara vai koordinācijas traucējumi, dedzinoša sajūta, pastiprinātas neparastas sajūtas, samazināts apziņas līmenis (nereaģē vai gandrīz bezsamaņā), sedācija, grūtības koncentrēties, problēmas ar ožu, izmainīta vai zuduša garšas sajūta, trīce, notirpums, redzes dubultošanās, redzes traucējumi, gaismas nepanesamība, troksnis ausīs, reibonis vai griešanās sajūta, vieglprātība vai reibonis, stāvot pazemināts asinsspiediens, elpas trūkums, sausums mutē, sāpes vēderā, slikta dūša, caureja, aizcietējums, svīšana, nieze, muskuļu vājums, muskuļu spazmas, muskuļu krampji, sāpes muskuļos vai locītavās, apgrūtināta vai sāpīga urinēšana, grūtības sākt vai kontrolēt urinēšanu, nervozitātes sajūta, krišana, sāpes vai pastiprinātas sāpes, nogurums, aukstuma sajūta, sejas, kāju vai pēdu pietūkums, sāpes krūtīs, izmaiņas asins ķīmiskajā sastāvā, intelektuālās darbības traucējumi un ķermeņa masas samazināšanās.

Retāk (var skart 1–10 lietotājus no 1000)

Asinssaindēšanās, delīrijs (garīgs apjukums), psihotiski traucējumi (patoloģiskas domas un uztvere), domāšanas traucējumi, patoloģiski sapņi, nesakarība (nespēja sakarīgi izteikties), samaņas zudums, stupors (reakcijas trūkums/pasivitāte), insults, encefalopātija (galvas smadzeņu bojājumi), agresivitāte, patoloģisks sirds ritms, apgrūtināta elpošana, gremošanas traucējumi, izsitumi, muskuļu iekaisums, sāpes mugurā, muskuļu raustīšanās, sāpes sprandā, akūta nieru mazspēja, patoloģiskas izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG), paaugstināta ķermeņa temperatūra, apgrūtināta staigāšana.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Prialt

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc „Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā kartona iepakojumā, lai pasargātu to no gaismas.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 60 dienas pie 37°C.

No mikrobioloģiskā viedokļa, ja zāles ir atšķaidītas, tās nekavējoties jāievada infūzijas sūknī. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un nosacījumiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un tas nedrīkst pārsniegt 24 stundas pie 2°C – 8°C, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētā aseptiskā vidē.

Šīs zāles nedrīkst lietot, ja pamanāt to krāsas maiņu vai duļķainumu vai ja ir redzamas daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Prialt satur

- Aktīvā viela ir zikonotīds.
- Viens ml šķīduma satur 100 mikrogramus zikonotīda (acetāta veidā).
- Katrs 1 ml flakons satur 100 mikrogramus; katrs 2 ml flakons satur 200 mikrogramus; katrs 5 ml flakons satur 500 mikrogramus.
- Citas sastāvdaļas (palīgvielas) ir metionīns, nātrijs hlorīds, ūdens injekcijām, sālskābe un nātrijs hidroksīds.

Prialt ārējais izskats un iepakojums

Prialt ir šķīdums infūzijām (infūzijām). Šķīdums ir caurspīdīgs un bezkrāsains. Prialt tiek piegādāts iepakojumā, kas satur vienu 1 ml, 2 ml vai 5 ml flakonu. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

RIEMSER Pharma GmbH

An der Wiek 7

17493 Greifswald-Insel Riems

Vācija

Ražotājs:

HWI development GmbH

Straßburger Straße 77

77767 Appenweier

Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

RIEMSER Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 338427-0

info@RIEMSER.com

(Duitsland/Allemagne/Deutschland)

Lietuva

RIEMSER Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 338427-0

info@RIEMSER.com

(Vokietija)

България

RIEMSER Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 338427-0

info@RIEMSER.com

(Германия)

Luxembourg/Luxemburg

RIEMSER Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 338427-0

info@RIEMSER.com

(Allemagne/Deutschland)

Česká republika

RIEMSER Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 338427-0

info@RIEMSER.com

(Německo)

Magyarország

RIEMSER Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 338427-0

info@RIEMSER.com

(Németország)

Danmark

RIEMSER Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 338427-0

info@RIEMSER.com

(Tyskland)

Malta

RIEMSER Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 338427-0

info@RIEMSER.com

(Il-Ġermanja/Germany)

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Prialt ir caurspīdīgs un bezkrāsains šķīdums vienreizējās lietošanas flakonos. Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai nav daļiņu un krāsas maiņas. Šķīdumu nedrīkst lietot, ja šķīduma krāsa izmainījusies, tas kļuvis duļķains vai redzamas daļiņas.

Tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Ja nepieciešama atšķaidīšana, pirms lietošanas Prialt jāatšķaida aseptiski ar konservantu nesaturošu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām. Infūzijas sūknī izmantojamā šķīduma koncentrācija nedrīkst būt mazāka par 5 µg/ml zikonotīda ārējam sūknim un 25 µg/ml iekšējam sūknim.

Jāievēro stingras aseptiskas procedūras infūzijas šķīduma pagatavošanas un sūkņa uzpildes laikā. Pacientam un veselības speciālistam jāzina, kā sagatavot ārējās un iekšējās infūzijas sistēmu un jāievēro piesardzības pasākumi pret infekciju.

Sūkņu lietošanai no ražotāja jāsaņem īpašas instrukcijas.

Pierādīta Prialt ķīmiskā un fizikālā saderība ar implantējamo Synchronmed sūkni un ārējo CADD-mikrosūkni ar augstāk norādīto koncentrācijas pakāpi. Ķīmiskā un fizioloģiskā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 14 dienas pie 37°C Synchronmed sūknī, kad sūknis iepriekš netika pakļauts zāļu iedarbībai. Tāpēc sākotnēji ievadītais šķīdums jānomaina pēc 14 dienām.

Prialt ir stabils 60 dienas pie 37°C Synchronmed sūknī, kurš iepriekš tika pakļauts zāļu iedarbībai. Stabilitāte tika pierādīta 21 dienu istabas temperatūrā CADD-mikrosūknī.

Tehniskie dati ir sniegti tikai kā informācija, un tiem nav jāierobežo veselības aprūpes speciālistu izvēle. Zikonotīda ievadīšanai jāizmanto CE iezīmēti sūkņi, kas ir līdzvērtīgi Synchronmed un CADD-mikrosūkņiem.

Sūkņi, kas iepriekš lietoti citu zāļu ievadīšanai, jāizmazgā trīs reizes ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām (bez konservantiem) pirms uzpildīt ar Prialt. Pēc iespējas jāsamazina gaisa ievadīšanu sūkņa rezervuārā vai kātridžā, jo skābeklis var sabojāt zikonotīdu.

Pirms uzsākt ārstēšanu, iekšējais sūknis jāizskalo trīs reizes ar 2 ml Prialt koncentrācijā 25 µg/ml. Prialt koncentrācija sākotnējā sūknī var samazināties adsorbcijas dēļ uz ierīces virsmām, un/vai atšķaidīšanas dēļ ierīces starptelpā. Tāpēc pēc Prialt pirmās lietošanas, rezervuārs jāiztukšo un jāuzpilda pēc 14 dienām. Vēlāk sūknis jāiztukšo un jāuzpilda ik pēc 60 dienām.