

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Prialt 25 microgramas/ml solução para perfusão.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de solução contém 25 µg de ziconotida (sob a forma de acetato).

Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 500 µg de ziconotida (sob a forma de acetato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão (perfusão).

Solução transparente e incolor.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Prialt está indicado para o tratamento de dor crónica e intensa em adultos que necessitam de analgesia intratecal (IT).

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com ziconotida só deve ser efetuado por médicos com experiência na administração de medicamentos por via intratecal (IT).

Os doentes devem ser submetidos a uma avaliação neuropsiquiátrica antes, após iniciar e durante a administração de ziconotida intratecal e imediatamente aquando do aparecimento de quaisquer sinais ou sintomas depressivos (ver secções 4.3, 4.4, 4.8 e 5.1).

#### Posologia

##### *Início da dose*

A administração de ziconotida deve ser iniciada a *não mais do que* 2,4 µg/dia e titulada para cada doente individualmente, de acordo com a sua resposta analgésica e reações adversas.

##### *Titulação da dose*

Para cada titulação da dose, devem ser avaliados os requisitos da administração da dose e o fluxo da bomba de perfusão deve ser ajustado segundo necessário para conseguir uma nova dose.

A dose para os doentes pode ser ajustada em incrementos de  $\leq 2,4$  µg/dia, até uma dose máxima de 21,6 µg/dia. O intervalo mínimo entre aumentos de dose é de 24 horas; o intervalo recomendado, por razões de segurança, é de 48 horas ou mais.

A dose diária máxima é de 21,6 µg/dia (0,9 µg/h).

A dose mediana na resposta é de aproximadamente 6,0 µg/dia e aproximadamente 75% dos doentes que respondem placebo necessitaram de  $\leq 9,6$  µg/dia em ensaios clínicos controlados por placebo. Porém, para limitar a ocorrência de reações adversas graves, os relatos da prática clínica indicam que

os doentes que respondem podem exigir uma dose diária mais baixa de aproximadamente 3,0 a 4,5 µg/dia ou menos.

Ajustar a dose de ziconotida intratecal de acordo com a gravidade da dor, a resposta do doente à terapêutica e a ocorrência de reações adversas.

#### *Gestão genérica de efeitos secundários*

Se for necessário, a dose pode ser reduzida em qualquer quantidade (incluindo parar a perfusão) para controlo das reações adversas.

#### *Regra de paragem*

O tratamento deve ser descontinuado em caso de ausência de eficácia ou eficácia insuficiente, definida como uma redução da dor inferior a 20% na dose máxima tolerada. O benefício/risco deve ser sempre avaliado pelo médico de forma individualizada.

#### *Insuficiência renal*

Não foram realizados estudos em doentes com insuficiência renal. A ziconotida deve ser administrada com precaução a doentes com insuficiência renal.

#### *Insuficiência hepática*

Não foram realizados estudos em doentes com insuficiência hepática. A ziconotida deve ser administrada com precaução a doentes com insuficiência hepática.

#### *Idosos $\geq$ 65 anos de idade*

Não é necessário ajuste da dose em idosos. Porém, deve ter-se em consideração que a insuficiência renal e/ou hepática é mais frequente em doentes  $\geq$  65 anos de idade.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de ziconotida em crianças com 0 a 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Via intratecal.

A ziconotida tem de ser administrada como uma perfusão contínua através de um cateter intratecal, utilizando uma bomba de perfusão mecânica implantada externa ou internamente, capaz de debitar um volume de perfusão exato. Como o risco de meningite secundária à cateterização prolongada do espaço intratecal é maior com um sistema de perfusão de cateter externo, recomendam-se os sistemas internos para administrar a ziconotida durante períodos prolongados (ver secção 4.4). Um sistema de cateter externo só deve ser utilizado quando não é possível implantar um sistema interno.

Quando forem necessárias doses pequenas de ziconotida, por exemplo, quando se inicia a titulação, a ziconotida deve ser diluída antes de ser utilizada com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), isenta de conservantes.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Combinação com quimioterapia IT (ver secção 4.5).

Historial pré-existente de psicose com ziconotida.

Historial de tentativa de suicídio ou ideação suicida com ziconotida (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

Infeção no local de injeção da microperfusão, diátese hemorrágica não controlada e obstrução do canal espinal que prejudica a circulação do líquido cefalorraquidiano (LCR).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Os doentes devem ser submetidos a uma avaliação neuropsiquiátrica antes, após iniciar e durante a administração de ziconotida intratecal, e imediatamente aquando do aparecimento de quaisquer sinais ou sintomas depressivos (ver secções 4.3, 4.4 e 4.8).

Os cuidadores devem contactar imediatamente um médico se o doente manifestar sintomas de um acontecimento adverso potencialmente fatal.

#### Utilização prolongada

Embora a ziconotida tenha sido estudada em ensaios clínicos de segurança e eficácia de etiqueta aberta de longo prazo, não foram efetuados estudos controlados com uma duração superior a 3 semanas (ver secção 5.1). Não foram excluídos possíveis efeitos tóxicos locais de longo prazo na espinal medula e os dados pré-clínicos a este respeito são limitados (ver secção 5.3). Por conseguinte, é necessário ter precaução durante o tratamento de longo prazo.

#### Risco de infeção

A administração de medicamentos por via intratecal (IT) acarreta o risco de infeções potencialmente graves como, por exemplo, meningite, que podem ser fatais. A meningite provocada pela entrada de organismos através do trajeto do cateter ou por contaminação inadvertida do sistema de perfusão é uma complicação conhecida da administração de medicamentos intratecais, especialmente com sistemas externos.

Os doentes e os médicos devem estar atentos aos sintomas e sinais típicos de meningite.

A colocação intratecal ideal da ponta do cateter não foi estabelecida. A colocação da ponta do cateter num local mais baixo, por exemplo, ao nível lombar, pode reduzir a incidência de reações adversas neurológicas relacionadas com a ziconotida. Por conseguinte, a colocação da ponta do cateter deve ser cuidadosamente considerada para permitir o acesso adequado a segmentos nociceptivos medulares minimizando ao mesmo tempo concentrações do medicamento a níveis cerebrais.

Apenas um pequeno número de doentes fez quimioterapia sistémica e ziconotida IT. A ziconotida deve ser administrada com precaução a doentes que estejam a fazer quimioterapia sistémica (ver secção 4.5).

#### Aumentos da creatina-cinase

Os aumentos da creatina-cinase, que normalmente são assintomáticos, são frequentes entre os doentes a fazer ziconotida intratecal. O aumento progressivo da creatina-cinase é pouco frequente. Contudo, recomenda-se o controlo da creatina-cinase. No caso de aumento progressivo, ou de aumento clinicamente significativo associado a aspetos clínicos de miopatia ou rabdomiólise, deverá considerar-se a interrupção da administração de ziconotida.

#### Reações de hipersensibilidade

Durante os ensaios clínicos não foram observadas reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, e a imunogenicidade da ziconotida administrada por via IT parece ser baixa. Contudo, não se pode

excluir o potencial de reações alérgicas graves, tendo sido recebidas notificações espontâneas de reações anafiláticas.

#### Reações adversas cognitivas e neuropsiquiátricas

As reações adversas cognitivas e neuropsiquiátricas, especialmente a confusão, são frequentes em doentes tratados com ziconotida. A diminuição cognitiva manifesta-se tipicamente após várias semanas de tratamento. Em doentes tratados com ziconotida foram referidos episódios de perturbações psiquiátricas agudas como, por exemplo, alucinações, reações paranoides, hostilidade, agressividade, delírio, psicose e reações maníacas. A dose de ziconotida deve ser reduzida ou interrompida se surgirem sinais ou sintomas de diminuição cognitiva ou de reações adversas neuropsiquiátricas, devendo ser igualmente consideradas outras causas que contribuam para as mesmas. Os efeitos cognitivos da ziconotida são tipicamente reversíveis no período de 1 a 4 semanas após a interrupção do medicamento, embora nalguns casos possam persistir. Recomenda-se que os doentes sejam submetidos a uma avaliação neuropsiquiátrica antes e após iniciarem ziconotida intratecal.

Em doentes com dor crónica intensa existe uma maior incidência de suicídio e de tentativas de suicídio do que na população em geral. A ziconotida pode causar ou agravar a depressão com o risco de suicídio em doentes suscetíveis. Sabe-se que os doentes com um historial de acontecimentos relacionados com o suicídio antes do início do tratamento correm maior risco de pensamentos suicidas ou de comportamento suicida, e devem receber um acompanhamento cuidadoso durante o tratamento. Os doentes (e os cuidadores dos doentes) devem ser aconselhados a procurar aconselhamento médico caso surjam sinais de ideação ou comportamento suicida. Os doentes com um historial pré-existente de tentativa de suicídio com ziconotida não devem voltar a receber ziconotida. A ziconotida está contraindicada em doentes com historial de tentativa de suicídio ou ideação suicida com ziconotida (secção 4.3).

#### Depressão do Sistema Nervoso Central (SNC)

Alguns doentes apresentaram níveis reduzidos de consciência enquanto estavam a utilizar ziconotida. Normalmente o doente permanece consciente e a respiração não é reduzida. O episódio pode ser autolimitado, mas a ziconotida deve ser interrompida até o episódio estar resolvido. Não se recomenda a reintrodução de ziconotida nestes doentes. A retirada de medicamentos depressores do SNC concomitantes deve ser igualmente considerada uma vez que estes podem contribuir para o nível reduzido de estimulação.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos clínicos específicos de interação medicamentosa com ziconotida. No entanto, as baixas concentrações plasmáticas da ziconotida, o metabolismo por peptidases ubíquas e a ligação relativamente baixa às proteínas plasmáticas (ver secção 5.2) tornam pouco prováveis as interações metabólicas ou as interações do tipo de deslocação de proteínas plasmáticas entre a ziconotida e outros medicamentos.

Não existem dados clínicos disponíveis sobre a interação entre a quimioterapia IT e a ziconotida IT. A ziconotida está contraindicada em combinação com quimioterapia IT (ver secção 4.3).

Apenas um pequeno número de doentes fez quimioterapia sistémica e ziconotida IT. A ziconotida deve ser administrada com precaução a doentes que estejam a fazer quimioterapia sistémica (ver secção 4.4).

Não é de prever que os medicamentos que afetam peptidases/proteases específicas tenham impacto sobre a exposição plasmática da ziconotida. Com base em investigações clínicas muito limitadas, tanto os inibidores da enzima conversora da angiotensina (por exemplo, benazepril, lisinopril e moexipril) como os inibidores de proteases do VIH (por exemplo, ritonavir, saquinavir, indinavir) não têm efeito imediatamente aparente na exposição plasmática da ziconotida.

A ziconotida não interage com recetores de opiáceos. Se se interromperem os opiáceos quando se iniciar a terapêutica com ziconotida, a retirada dos opiáceos deve ser gradual. Para os doentes que vão

ser retirados dos opiáceos IT, a dose de perfusão de opiáceos IT deve ser gradualmente reduzida ao longo de algumas semanas e substituída por uma dose farmacologicamente equivalente de opiáceos orais. É possível adicionar ziconotida IT a doses estáveis de morfina IT (ver secção 5.1), mas é necessária uma atenção especial, visto ter sido observada uma elevada taxa de reações adversas neuropsiquiátricas (confusão/pensamentos anómalos, reações paranoides e alucinações, e marcha anormal), alguns dos quais graves, no estudo 202 apesar de uma dose baixa de ziconotida. Foram igualmente observados vômitos e anorexia bem como edema periférico quando a ziconotida IT foi adicionada à morfina IT. A adição de morfina IT a doses estáveis de ziconotida IT é melhor tolerada (foi reportado prurido) (ver secção 5.1).

Observou-se um aumento da incidência de sonolência quando a ziconotida é administrada concomitantemente com baclofeno, clonidina, bupivacaína ou propofol sistémicos. Portanto, de momento, não é encorajada a sua utilização simultânea.

Não existem dados disponíveis relativos à utilização concomitante de agonistas opióides parciais (por exemplo, buprenorfina) com ziconotida.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de ziconotida em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A ziconotida não é recomendada durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

##### Amamentação

Desconhece-se se ziconotida/metabolitos são excretados no leite humano.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Prialt tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

##### Fertilidade

Não foram realizados estudos específicos com ziconotida no ser humano para avaliar os efeitos sobre a fertilidade. Num estudo sobre a fertilidade masculina e feminina em ratos, não se observaram efeitos em machos, enquanto que se observaram diminuições de corpos amarelos, de locais de implantação e do número de embriões vivos nas fêmeas (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Prialt sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados.

A ziconotida pode causar confusão, sonolência e outras reações adversas neurológicas, pelo que os doentes devem ser aconselhados a não conduzirem nem utilizarem máquinas caso sejam afetados.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

A segurança da ziconotida administrada como uma perfusão intratecal contínua foi avaliada em mais de 1400 doentes a participarem em ensaios clínicos de dor aguda e crónica. A duração do tratamento variou de uma perfusão em bólus de uma hora à utilização contínua durante mais de 6 anos. O tempo de exposição mediano foi 43 dias. A velocidade de perfusão da dose variou de 0,03 a 912 µg/dia, com uma taxa da dose final de 7,2 µg/dia em mediana.

Nos ensaios clínicos, 88% dos doentes manifestaram reações adversas. As reações adversas mais frequentes referidas nos ensaios clínicos prolongados foram tonturas (42%), náuseas (30%), nistagmo (23%), estado confuso (25%), marcha anormal (16%), diminuição da memória (13%), visão desfocada (14%), cefaleia (12%), astenia (13%), vómitos (11%) e sonolência (10%). A maioria das reações adversas foram de gravidade ligeira a moderada e resolveram-se ao fim de algum tempo.

### Lista tabulada de reações adversas

A menos que de outro modo indicado, a tabela mostra as taxas de incidência de reações adversas referidas nos ensaios clínicos intratecais com ziconotida (exposição curta e prolongada). Os efeitos indesejáveis são apresentados em cada grupo de frequência por ordem decrescente de frequência.

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )

Frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

Muito raras ( $< 1/10.000$ )

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

| Classe de sistema de órgãos          | Muito frequentes | Frequentes   | Pouco frequentes   | Desconhecido                    |
|--------------------------------------|------------------|--|--|---------------------------------|
| Infeções e infestações               |                  |  | sépsis, meningite  |                                 |
| Doenças do sistema imunitário        |                  |  |  | reação anafilática <sup>a</sup> |
| Doenças do metabolismo e da nutrição |                  | diminuição de apetite, anorexia  |  |                                 |
| Perturbações do foro psiquiátrico    | estado confuso   | ansiedade, alucinações auditivas, insónia, agitação, desorientação, alucinações<br>, alucinações visuais, depressão, paranoia, irritabilidade, depressão agravada, nervosismo<br>, instabilidade, alterações | delírio, distúrbio psicótico, ideação suicida, tentativa de suicídio, pensamento bloqueado, sonhos anormais, agressividade |                                 |

| <b>Classe de sistema de órgãos</b> | <b>Muito frequentes</b>   | <b>Frequentes</b>   | <b>Pouco frequentes</b>   | <b>Desconhecido</b> |
|------------------------------------|---|---|---|---------------------|
|                                    |   | do estado mental, ansiedade agravada, confusão agravada   |   |                     |
| Doenças do sistema nervoso         | tonturas, nistagmo, diminuição da memória, cefaleia, sonolência | disartria, amnésia, disgeusia, tremor, diminuição do equilíbrio, ataxia, afasia, sensação de ardor, sedação, parestesia, hipoestesia, perturbações da atenção, perturbações da fala, arreflexia, coordenação anormal, tonturas posturais, perturbação cognitiva, hiperestesia, hiporreflexia, ageusia, nível reduzido de consciência, disestesia, parosmia, prostração mental | incoerência, perda de consciência, coma, estupor, convulsões, acidente vascular cerebral, encefalopatia |                     |
| Afeções oculares                   | visão desfocada   | diplopia, perturbação visual, fotofobia   |   |                     |
| Afeções do ouvido e do labirinto   |   | vertigens, acufeno  |   |                     |
| Cardiopatias                       |   |   | fibrilhação auricular   |                     |
| Vasculopatias                      |   | hipotensão ortostática, hipotensão  |   |                     |



| <b>Classe de sistema de órgãos</b>                         | <b>Muito frequentes</b> | <b>Frequentes</b>   | <b>Pouco frequentes</b>  | <b>Desconhecido</b> |
|--|-------------------------|---|--|---------------------|
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino           |                         | dispneia  | insuficiência respiratória   |                     |
| Doenças gastrointestinais                                  | náuseas, vômitos        | diarreia, boca seca, obstipação, náuseas agravadas, dor na parte superior do abdômen  | dispepsia  |                     |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos                 |                         | prurido, aumento da transpiração  | erupção cutânea  |                     |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos      |                         | dor nos membros, mialgia, espasmos musculares, câibras musculares, fraqueza muscular, artralgia, edema periférico                     | rabdomiólise, miosite, dor dorsal, contração espasmódica muscular, dor no pescoço                              |                     |
| Doenças renais e urinárias                                 |                         | retenção urinária, hesitação urinária, disúria, incontinência urinária  | insuficiência renal aguda  |                     |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | marcha anormal, astenia | fadiga, pirexia, letargia, edema periférico, arrepios, queda, dor no peito, sensação de frio, dor, sentir-se a tremer, dor exacerbada | dificuldade em andar   |                     |
| Exames complementares de diagnóstico                       |                         | creatina-fosfoquinase sanguínea aumentada, perda de peso  | eletrocardiograma anormal, aspartato aminotransferase aumentada, creatina-fosfoquinase sanguínea MM aumentada, |                     |

| Classe de sistema de órgãos | Muito frequentes | Frequentes | Pouco frequentes               | Desconhecido |
|-----------------------------|------------------|------------|--------------------------------|--------------|
|                             |                  |            | temperatura corporal aumentada |              |

a. De notificação espontânea

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Meningite*

A administração de medicamentos por via intratecal acarreta o risco de infeções potencialmente graves, tais como meningite, a qual pode ser potencialmente fatal. Os doentes e os médicos devem estar vigilantes quanto aos sinais e sintomas típicos de meningite (ver secção 4.4).

##### *Elevações da creatina fosfocinase*

As elevações da creatina fosfocinase são geralmente assintomáticas. Recomenda-se a monitorização da creatina fosfocinase. Deve considerar-se a descontinuação da ziconotida no caso de elevação progressiva ou significativa da creatina fosfocinase em associação com manifestações clínicas de miopatia ou de rabdomiólise (ver secção 4.4).

##### *Reações adversas do SNC*

As reações adversas cognitivas e neuropsiquiátricas são frequentes em doentes tratados com ziconotida. A perturbação cognitiva manifesta-se tipicamente após várias semanas de tratamento. Em doentes tratados com ziconotida foram notificados episódios de perturbações psiquiátricas agudas como, por exemplo, alucinações, reações paranoides, hostilidade, agressividade, delírio, psicose e reações maníacas. A dose de ziconotida deve ser diminuída ou interrompida caso se desenvolvam sinais ou sintomas de perturbação cognitiva ou de reações adversas neuropsiquiátricas, devendo também ser consideradas outras causas que contribuam para as mesmas. Os efeitos cognitivos da ziconotida são tipicamente reversíveis no período de 1 a 4 semanas após a interrupção do medicamento, embora em alguns casos possam persistir. Os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um aumento do risco de suicídio aquando da utilização de ziconotida. Prialt está contraindicado em doentes com historial de tentativa de suicídio ou ideação suicida com ziconotida (secção 4.3). Recomenda-se que os doentes sejam submetidos a uma avaliação neuropsiquiátrica antes e após iniciarem ziconotida intratecal (ver secções 4.2 e 4.4).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Anexo V.

## **4.9 Sobredosagem**

Em estudos de perfusão intravenosa, foi administrada a voluntários saudáveis do sexo masculino ziconotida em doses até 70.000 µg/dia ou 3200 vezes a dose de perfusão intratecal diária máxima recomendada. Foi observada hipotensão postural em quase todos os participantes que receberam doses intravenosas elevadas de ziconotida.

A dose intratecal máxima recomendada é de 21,6 µg/dia. A dose intratecal máxima prevista de ziconotida em ensaios clínicos era de 912 µg/dia após o aumento da titulação ao longo de 7 dias.

#### Sintomas

Num estudo clínico, um doente canceroso recebeu uma sobredosagem acidental de ziconotida IT de 744 µg ao longo de um período de 24 horas (31 µg/hora) e retomou o tratamento com a dose prevista

após registar uma redução na escala análoga visual de intensidade da dor (VASPI) de 82 para 2,5 mm. Em alguns doentes que receberam doses intratecais superiores à dose máxima recomendada, foram observados efeitos farmacológicos exagerados, como, por exemplo, ataxia, nistagmo, tonturas, estupor, nível reduzido de consciência, espasmos musculares, estado confuso, sedação, hipotensão, afasia, perturbação da fala, náuseas e vômitos. Não houve qualquer indicação de depressão respiratória. A maioria dos doentes em observação recuperou no período de 24 horas após a retirada do medicamento.

#### Tratamento

Devem ser administradas medidas gerais de apoio médico aos doentes que recebem uma sobredosagem até estarem resolvidos os efeitos farmacológicos exagerados do medicamento.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Analgésicos; outros analgésicos e antipiréticos, código ATC: N02BG08

#### Mecanismo de ação

A ziconotida é um análogo sintético de um  $\omega$ -conopéptido, MVIIA, que se encontra no veneno do caracol marinho *Conus magus*. Trata-se de um bloqueador dos canais de cálcio de tipo N (NCCB). Os NCC regulam a libertação de neurotransmissores em populações neuronais específicas responsáveis pelo processamento espinal da dor. Na ligação a estes NCC neuronais, a ziconotida inibe a corrente de cálcio sensível à voltagem em aferentes nociceptivos primários que terminam nas camadas superficiais do corno dorsal da espinal medula. Isto, por sua vez, inibe a sua libertação de neurotransmissores (incluindo a substância P) e, por conseguinte, a sinalização espinal da dor.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Embora tenham sido observadas relações estatisticamente significativas e uma correlação razoável entre a exposição ao líquido cefalorraquidiano (LCR) ( $AUC$ ,  $C_{max}$ ) e as medidas de resposta clínica após 1 hora de administração IT, ainda não foram identificadas relações dose-concentração-resposta bem definidas. Muitos doentes que respondem positivamente obtêm uma analgesia praticamente máxima algumas horas após a administração de uma dose adequada. Contudo, em certos doentes, os efeitos máximos podem ser atrasados. Dada a ocorrência de analgesia e de reações adversas com doses semelhantes, o intervalo mínimo recomendado entre aumentos de dose é de 24 horas; o intervalo recomendado, por razões de segurança, é de 48 horas ou mais. Se for necessário, a dose pode ser reduzida em qualquer quantidade (incluindo parar a perfusão) para controlo das reações adversas.

As reações adversas no sistema nervoso, especialmente as tonturas, as náuseas e a marcha anormal, parecem estar correlacionadas com a exposição ao LCR, embora não tenha sido estabelecida uma relação definitiva.

Durante a perfusão IT ocorre uma baixa exposição plasmática devido às baixas velocidades de perfusão IT recomendadas e à clearance plasmática relativamente rápida (ver secção 5.2). Por este motivo, os efeitos farmacológicos relacionados com a exposição sistémica devem ser mínimos.

A dose mediana na resposta é de aproximadamente 6,0  $\mu\text{g}/\text{dia}$  e aproximadamente 75 % dos doentes que respondem necessitam de  $\leq 9,6 \mu\text{g}/\text{dia}$  em ensaios clínicos controlados por placebo. Contudo, para limitar a ocorrência de reações adversas graves, relatos da prática clínica indicam que os doentes que respondem podem exigir uma dose diária menor de aproximadamente 3,0 a 4,5  $\mu\text{g}/\text{dia}$  ou menos. Para limitar a ocorrência de reações adversas graves, recomenda-se uma dose inicial baixa e um intervalo de titulação lenta, tendo sempre em consideração a janela terapêutica estreita. Recomenda-se uma dose máxima de 21,6  $\mu\text{g}/\text{dia}$ .

No entanto, foi observado em ensaios clínicos que os doentes que toleram doses de 21,6  $\mu\text{g}/\text{dia}$  após uma titulação lenta ao longo de um período de 3 a 4 semanas, geralmente toleram doses superiores até 48,0  $\mu\text{g}/\text{dia}$ .

Não há evidência de desenvolvimento de tolerância farmacológica à ziconotida nos doentes. Contudo, em vista dos dados limitados, não se pode excluir o desenvolvimento de tolerância. Deve considerar-se o exame da patência do cateter intratecal se a dose necessária de ziconotida aumentar continuamente e não houver benefício nem aumento das reações adversas.

Foram explorados, num número limitado de estudos disponíveis na literatura, regimes alternativos de dosagem, incluindo o início da terapêutica com doses mais baixas de ziconotida e a administração em bólus.

Os estudos com administração em bólus sugerem que este tipo de dosagem pode ser útil na identificação de doentes que podem beneficiar da utilização a longo prazo da ziconotida, porém, a administração em bólus pode resultar em mais reações adversas do que a administração por perfusão contínua. Estes estudos sugerem a possibilidade de utilização de métodos alternativos de administração de ziconotida, no entanto, devido ao número limitado de doentes, os resultados são inconclusivos e não existe atualmente evidência suficiente para se fazerem recomendações definitivas relativamente a estes regimes de dosagem alternativos.

#### Eficácia e segurança clínicas

Foram feitos três ensaios clínicos controlados por placebo de ziconotida IT.

Dois estudos de curta duração, 95-001 (dor maligna) e 96-002 (dor não maligna), envolvendo 366 doentes, demonstraram a eficácia da ziconotida IT na dor crónica intensa utilizando a alteração percentual na escala análoga de intensidade da dor (VASPI) como a medida de eficácia primária. Estes estudos foram de curta duração, 5 e 6 dias respetivamente, e utilizaram um escalonamento de dose mais rápido e doses mais elevadas do que o recomendado na secção 4.2.

Resultados de eficácia do estudo 95-001 (dor maligna e dor não maligna, Staats et al. 2004)

| Parâmetro  | Atribuição do tratamento inicial         |                  | Valor de p |
|--|--|------------------|------------|
|  | Ziconotida (n = 71)                      | Placebo (n = 40) |            |
| Pontuação média da VASPI na linha basal em mm (SD)                   | 74,1 (± 13,82)                           | 77,9 (± 13,60)   | -          |
| Pontuação média da VASPI no fim da titulação inicial em mm (SD)      | 35,7 (± 33,27)                           | 61,0 (± 22,91)   | -          |
| % de melhoria na pontuação da VASPI no fim da titulação inicial (SD) | 51,4 (± 43,63)                           | 18,1 (± 28,28)   | < 0,001    |
| Respondedor <sup>a</sup> n (%)                                       | 34 (47,9%)                               | 7 (17,5%)        | 0,001      |
| Dose inicial de ziconotida   | 9,6 µg/d (0,4 µg/h)                      |                  |            |
| Frequência de titulação  | a cada 12 h                              |                  |            |
| Dose inicial alterada <sup>b</sup>                                   | 2,4 µg/d (0,1 µg/h) ou menos             |                  |            |
| Frequência de titulação alterada <sup>b</sup>                        | a cada 24 h até à dose máx. ou analgesia |                  |            |
| Dose no fim da titulação (µg/h)                                      |  |                  |            |
| Média  | 0,91                                     |                  |            |
| Mediana  | 0,60                                     |                  |            |
| Intervalo  | 0,074 - 9,36                             |                  |            |

<sup>a</sup>Definiram-se como respondedores os doentes que 1) registaram uma descida  $\geq 30\%$  na pontuação VASPI relativamente à linha basal; 2) mantiveram estáveis ou reduziram os analgésicos opióides concomitantes; e 3) não sofreram alterações no tipo de opiáceo relativamente ao período pré-perfusão caso estivessem a receber opiáceos.

<sup>b</sup>Foram necessárias alterações ao protocolo para uma melhor tolerância após a ocorrência de um elevado número de efeitos neurológicos adversos acompanhados de uma elevada taxa de descontinuação. Os efeitos adversos foram reversíveis e a sua incidência diminuiu com a diminuição da dose inicial e a diminuição da frequência de titulação.

Duração do estudo: cinco dias

SD – Desvio padrão.

Resultados de eficácia do estudo 96-002 (dor não-maligna, Wallace et al. 2006)

| Parâmetro  | Atribuição do tratamento inicial  |                  | Valor de p |
|--|---|------------------|------------|
|  | Ziconotida (n = 169) <sup>b</sup>   | Placebo (n = 86) |            |
| Pontuação média da VASPI na linha basal em mm (SD)                   | 80,1 (± 15,10)  | 76,9 (± 14,58)   | -          |
| Pontuação média da VASPI no fim da titulação inicial em mm (SD)      | 54,4 (± 29,30)  | 71,9 (± 30,93)   | -          |
| % de melhoria na pontuação da VASPI no fim da titulação inicial (SD) | 31,2 (± 38,69)  | 6,0 (± 42,84)    | < 0,001    |
| Respondedor <sup>a</sup> n (%)                                       | 57 (33,7%)  | 11 (12,8%)       | < 0,001    |
| Dose inicial de ziconotida   | 9,6 µg/d (0,4 µg/h)   |                  |            |
| Frequência de titulação  | a cada 24 h até à analgesia, dose máx. Ou AA  |                  |            |
| Tempo de titulação (h) e dose (µg/h)                                 | 0-24      0,4<br>24-48      0,9<br>48-72      1,8<br>72-96      3,4<br>96-120     5,3<br>120-144    7,0 |                  |            |
| Dose inicial revista <sup>c</sup>                                    | 2,4 µg/d (0,1 µg/h)   |                  |            |
| Frequência de titulação revista <sup>c</sup>                         | a cada 24 h até à dose máx. ou analgesia  |                  |            |
| Tempo de titulação <sup>c</sup> (h) e dose revistos (µg/h)           | 0-24      0,1<br>24-48      0,2<br>48-72      0,3<br>72-96      0,6<br>96-120     1,2<br>120-144    2,4 |                  |            |
| Dose no fim da titulação (µg/h)                                      |   |                  |            |
|  | Média            1,02<br>Mediana        0,50<br>Intervalo       0,019 - 9,60                            |                  |            |

<sup>a</sup>Definiram-se como respondedores os doentes que 1) registaram uma descida ≥ 30% na pontuação VASPI relativamente à linha basal; 2) mantiveram analgésicos opióides concomitantes estáveis ou reduzidos; e 3) não sofreram alterações no tipo de opiáceo a partir da preperusão caso estivessem a receber opiáceos.

<sup>b</sup>164 doentes forneceram pontuações VASPI para a ziconotida no fim da titulação.

<sup>c</sup>Foram necessárias alterações ao protocolo para uma melhor tolerância devido à ocorrência de acontecimentos adversos em doses elevadas.

Duração do estudo: seis dias, com uma manutenção adicional de 5 dias em regime de ambulatório em respondedores à ziconotida

SD – Desvio padrão.

As etiologias de dor nos estudos 95-001 (dor maligna) e 96-002 (dor não maligna) foram variadas e incluíram dor óssea (n = 38) na maioria devida a metástases ósseas (n = 34), mielopatia (n = 38), metade das quais tinham lesões na medula espinal com paralisia (n = 19), neuropatia (n = 79), radiculopatia (n = 24), dor espinal (n = 91) na maioria devida a operação às costas falhada (n = 82), e outras etiologias (n = 82). Alguns doentes tinham mais de uma causa de dor. A eficácia da ziconotida IT foi aparente em todos os grupos.

O estudo 301 (n = 220) foi de maior duração (21 dias), envolveu titulação ascendente mais cuidadosa e doses menores de ziconotida IT, e dele fizeram parte a população de doentes mais refractária estudada

nos três estudos. Todos os doentes do estudo 301 tinham falhado a terapêutica IT com combinações de analgésicos e os seus médicos consideravam que 97% dos doentes eram refratários aos tratamentos atualmente disponíveis. A maioria tinha dor espinal (n = 134), especialmente operação às costas falhada (n = 110); uma proporção mais baixa tinha neuropatia (n = 36). Apenas cinco tinham dor maligna. O ponto final primário foi a alteração percentual na pontuação da VASPI. A eficácia da ziconotida IT no estudo 301 foi mais baixa do que nos dois estudos anteriores de curta duração. A frequência e a gravidade de reações adversas foram também mais baixas, principalmente em resultado de uma dose inicial mais baixa de 2,4 µg/dia (0,1 µg/h). Foi permitida a titulação após um mínimo de 24 horas e os incrementos de dose foram limitados a 1,2 a 2,4 µg/dia.

#### Resultados de eficácia do estudo 301 (dor refratária, Rauck et al. 2006)

| <b>Parâmetro</b>   | <b>Atribuição do tratamento inicial</b>  |                          | <b>Valor de p</b> |
|--|--|--------------------------|-------------------|
|  | <b>Ziconotida (n = 112)</b>              | <b>Placebo (n = 108)</b> |                   |
| Pontuação média da VASPI na linha basal em mm (SD)                   | 80,7 (± 14,98)                           | 80,7 (± 14,91)           | -                 |
| Pontuação média da VASPI no fim da titulação inicial em mm (SD)      | 67,9 (± 22,89)                           | 74,1 (± 21,28)           | -                 |
| % de melhoria na pontuação da VASPI no fim da titulação inicial (SD) | 14,7 (± 27,71)                           | 7,2 (± 24,98)            | 0,0360            |
| Respondedor <sup>a</sup> n (%)                                       | 18 (16,1%)                               | 13 (12,0%)               | 0,390             |
| Dose inicial de ziconotida   | 2,4 µg/d (0,1 µg/h)                      |                          |                   |
| Frequência de titulação  | mínimo de 24 h                           |                          |                   |
| Dose de titulação  | limitado a 1,2-2,4 µg/d (0,05-0,10 µg/h) |                          |                   |
| Dose no fim da titulação (µg/h)                                      |  |                          |                   |
| Média  | 0,29                                     |                          |                   |
| Mediana  | 0,25                                     |                          |                   |
| Intervalo  | 0,0 - 0,80                               |                          |                   |

<sup>a</sup> Definiram-se como respondedores os doentes que registaram uma descida ≥ 30% na pontuação VASPI relativamente à linha basal.

Duração do estudo: 21 dias

SD – Desvio padrão.

#### Experiência pós-comercialização

Desde a aprovação da autorização de comercialização, foram publicados dados reais para o tratamento da dor de longa duração com monoterapia com ziconotida em <100 doentes. Em doentes que responderam ao ensaio inicial (cerca de 50% dos doentes), a utilização segura e eficaz da ziconotida com dose inicial baixa, dose de titulação baixa e intervalos de titulação menos frequentes resultou no alívio da dor com um perfil de segurança melhorado e em comparação com dose inicial alta e titulação rápida.

#### Estudos de combinação com morfina IT

Os estudos clínicos 201 e 202 indicam que a combinação da ziconotida IT com a morfina IT pode reduzir eficazmente a dor e diminuir a utilização sistémica de opióides durante um período de tempo sustentado para doentes cuja dor for inadequadamente controlada com a sua dose máxima tolerada de ziconotida IT (mediana 8,7 µg/dia, média 25,7 µg/dia – estudo 201) ou só com morfina IT (estudo 202). Quando se adiciona ziconotida IT a doses estáveis de morfina IT, como com a iniciação da monoterapêutica com ziconotida IT, poderão surgir reações adversas psicóticas (exemplo, alucinações, reações paranoides) ou poderá ter de interromper a terapêutica devido ao aumento de reações adversas (ver secção 4.5).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da ziconotida no LCR foi estudada após uma hora de perfusões IT de 1 a 10 µg de ziconotida em doentes com dor crónica. Foi igualmente estudada a farmacocinética plasmática após doses intravenosas (0,3 a 10 µg/kg/24 h). Os dados IT e da farmacocinética intravenosa encontram-se resumidos a seguir.

Farmacocinética no LCR e plasmática da ziconotida [média ± SD (mediana)]

| Via de administração | Matriz do líquido | Número de doentes | CL (ml/min)           | Vd (ml)                    | t <sub>1/2</sub> (h) |
|----------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------|
| Intratecal           | LCR               | 23                | 0,38 ± 0,56<br>(0,26) | 155 ± 263<br>(99)          | 4,6 ± 0,9<br>(4,5)   |
| Intravenosa          | Plasma            | 21                | 270 ± 44<br>(260)     | 30.460 ± 6.366<br>(29.320) | 1,3 ± 0,3<br>(1,3)   |

CL = clearance; Vd = volume de distribuição; t<sub>1/2</sub> = semivida

### Absorção

Após uma hora de administração IT (1 – 10 µg), tanto os valores da exposição cumulativa (AUC; intervalo: 83,6 – 608 ng/h/ml) como da exposição máxima (C<sub>max</sub>; intervalo: 16,4 – 132 ng/ml) eram variáveis e dependentes da dose, mas pareciam apenas aproximadamente proporcionais à dose. As concentrações plasmáticas após perfusão IT (≤ 21,6 µg/dia) contínua (≥ 48 h) parecem ser relativamente baixas e tipicamente indetetáveis (isto é, cerca de 80% das amostras de plasma colhidas nos doentes da dor não contêm medicamento quantificável; < 0,04 ng/ml). Não foi observada acumulação de ziconotida no plasma após administração IT prolongada (até 9 meses).

### Distribuição

A ziconotida mediana no volume de distribuição LCR (Vd: 99 ml) situa-se entre o volume de LCR na espinal medula (aproximadamente 75 ml) e o volume total de LCR (aproximadamente 130 ml). A ziconotida parece distribuir-se principalmente no LCR até ser transferida para a circulação sistémica. Uma vez chegada à circulação sistémica, a ziconotida parece ser distribuída de uma forma mais extensa, baseada num volume de distribuição plasmática de aproximadamente 30 l e liga-se (não especificamente) apenas cerca de 53% às proteínas plasmáticas humanas.

### Biotransformação

A ziconotida é um péptido constituído por 25 aminoácidos de ocorrência natural da configuração L, não parecendo ser metabolizada de forma apreciável no LCR. Após a passagem para a circulação sistémica, prevê-se que a ziconotida seja principalmente suscetível à clivagem proteolítica por diversas peptidases/proteases ubíquas presentes na maioria dos órgãos (por exemplo, rim, fígado, pulmão, músculo, etc.) e, portanto, degradada em fragmentos de péptidos e nos seus aminoácidos livres constituintes individuais. Prevê-se que os aminoácidos livres produzidos sejam captados por sistemas transportadores celulares e submetidos ao metabolismo intermédio normal ou utilizados como substratos para processos biossintéticos constitutivos. Devido à ampla distribuição destas peptidases, não se prevê que a insuficiência hepática ou renal afete a clearance sistémica da ziconotida. A atividade biológica dos diversos produtos de degradação proteolítica previstos não foi avaliada. É pouco provável que os produtos de degradação da ziconotida tenham uma atividade biológica significativa, uma vez que se descobriu que os péptidos constituídos pelas estruturas circulares de péptidos individuais têm afinidades de ligação pelos canais do cálcio sensíveis à voltagem de tipo N que são várias ordens de grandeza inferiores à do composto original (ziconotida).

### Eliminação

A clearance média da ziconotida (0,38 ml/min) aproxima-se da velocidade de renovação do LCR humano adulto (0,3 – 0,4 ml/min). Assim, a ziconotida parece ser principalmente eliminada do LCR (t<sub>1/2</sub> média= 4,6 h) pelo fluxo do LCR para fora do SNC através das vilosidades aracnoides com a transferência subsequente para a circulação sistémica. É possível observar concentrações plasmáticas muito baixas de ziconotida em circulação após a administração IT devido tanto à baixa velocidade de



perfusão IT como à clearance plasmática relativamente rápida. A semivida ( $t_{1/2}$ ) média de eliminação plasmática é de 1,3 h. A ziconotida é um péptido de peso molecular relativamente reduzido (PM = 2.639) e é filtrada pelo glomérulo do rim, mas apenas quantidades mínimas de ziconotida (< 1%) são recuperadas na urina humana após perfusão intravenosa. Tal sucede porque quase toda a substância ativa filtrada é rapidamente sujeita a endocitose e por último transportada outra vez para a circulação sistémica.

#### Insuficiência hepática e renal

Não foram realizados quaisquer estudos formais de avaliação do impacto da disfunção renal ou hepática; no entanto, considerando que as peptidases estão presentes em diversos órgãos, não se prevê que a disfunção renal ou hepática tenha um impacto significativo na exposição sistémica da ziconotida.

#### Outras populações especiais

Embora existam apenas dados limitados, não há nenhum efeito óbvio da raça, altura, peso, sexo ou idade na exposição da ziconotida no LCR após administração IT.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Apenas se observaram efeitos em estudos não clínicos a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica.

Em estudos de perfusão intratecal contínua subcrónica em ratos e cães, foram observados efeitos comportamentais com doses  $\geq 8$  vezes à dose de perfusão intratecal clínica recomendada de 21,6  $\mu\text{g}/\text{dia}$  (numa base de mg/kg). Estes efeitos foram definidos por ações farmacológicas exageradas da ziconotida e não por lesões neurotóxicas ou toxicidade dos órgãos-alvo. As observações incluíram efeitos neurológicos transitórios e reversíveis consistindo de tremores, movimentos descoordenados e hiper e hipoactividade.

As conseqüências a longo prazo para a função neuronal do bloqueio contínuo dos canais de cálcio de tipo N não foram demonstradas em animais experimentais. As alterações na sinalização neurológica não foram estudadas em animais experimentais. A ziconotida não induziu mutação genética bacteriana e não foi genotóxica. Não foram realizados estudos crónicos em animais para avaliar o potencial carcinogénico da ziconotida. No entanto, a ziconotida não induziu transformação celular na análise *in vitro* do embrião do hamster sírio (SHE) e não aumentou a proliferação celular (formação de lesões pré-neoplásticas) nem a apoptose após exposição intratecal subcrónica em cães.

Em estudos de fertilidade realizados em ratos, não se registaram efeitos nos machos mas foram observadas reduções nos corpos lúteos, nos locais de implantação e no número de embriões vivos nas fêmeas. Não foram observados efeitos adversos na reprodução das fêmeas e no desenvolvimento pós-natal em ratos com exposições sistémicas até 2.300 vezes superiores às exposições humanas com a dose intratecal máxima recomendada.

A ziconotida não foi teratogénica nos ratos e nos coelhos com exposições < 100 vezes os níveis plasmáticos humanos.

Estes resultados não indicam um risco significativo para os humanos devido às exposições sistémicas relativamente elevadas necessárias para provocar estes efeitos em ratos e coelhos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Metionina  
Cloreto de sódio

Água para preparações injetáveis  
Ácido clorídrico (ajuste de pH)  
Hidróxido de sódio (ajuste de pH)

## **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

## **6.3 Prazo de validade**

4 anos

### Prazo de validade em uso (medicamento diluído)

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 60 dias a 37°C.

De um ponto de vista microbiológico, se o produto for diluído deve ser imediatamente transferido para a bomba de perfusão. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação durante a utilização e as condições anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ultrapassar as 24 horas a uma temperatura de 2 a 8°C, a não ser que a diluição tenha sido feita em condições assépticas controladas e validadas.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar. Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frascos de vidro do tipo I com tampas de borracha de butilo revestidas de polímero fluorado.

Cada frasco para injetáveis contém 20 ml de solução para perfusão.

Um frasco para injetáveis por embalagem.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Se for necessária diluição, o Prialt deve ser diluído assepticamente com solução injetável de cloreto de sódio isenta de conservantes a 9 mg/ml (0,9%) antes de ser utilizado. A concentração da solução utilizada na bomba de perfusão não deve ser inferior a 5 µg/ml de ziconotida numa bomba externa e 25 µg/ml numa bomba interna.

Deverão ser adotados procedimentos assépticos rigorosos durante a preparação e a manipulação da solução para perfusão e o reenchimento da bomba. O doente e os profissionais de saúde devem estar familiarizados com a manipulação do sistema de perfusão externo ou interno e devem estar cientes da necessidade de se protegerem de infeções.

É necessário solicitar aos fabricantes instruções específicas para utilização das bombas.

Foi demonstrado que o Prialt é química e fisicamente compatível com a bomba Synchronmed implantável e com a bomba CADD-Micro externa, aos níveis de concentração indicados acima. Foi demonstrada estabilidade química e física em utilização durante 14 dias a 37 °C na bomba Synchronmed, sem que a bomba tivesse sido anteriormente exposta ao medicamento. O enchimento inicial deve portanto ser substituído ao fim de 14 dias.

O Prialt revelou-se estável durante 60 dias a 37 °C na bomba Synchronmed anteriormente exposta ao medicamento. Foi demonstrada estabilidade durante 21 dias à temperatura ambiente na bomba CADD-Micro.

Os dados técnicos são fornecidos apenas para informação e não devem limitar a escolha do profissional de saúde.

Na administração do Prialt devem ser utilizadas bombas com marcação CE equivalentes à bomba Synchronmed e à bomba CADD-Micro.

As bombas anteriormente utilizadas para administrar outros medicamentos devem ser lavadas três vezes com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) (isenta de conservantes) antes de serem cheias com Prialt. A introdução de ar no reservatório ou no cartucho da bomba deve ser minimizada, uma vez que o oxigénio pode degradar a ziconotida.

Antes do início da terapêutica, uma bomba interna deve ser lavada três vezes com 2 ml de Prialt a 25 µg/ml. A concentração de Prialt numa bomba que nunca tenha sido utilizada pode ser reduzida devido à adsorção nas superfícies do dispositivo e/ou à diluição pelo espaço residual do dispositivo. Por este motivo, após a primeira utilização de Prialt, o reservatório deve ser esvaziado e reenchido ao fim de 14 dias. A partir daí, a bomba deve ser esvaziada e reenchida de 60 em 60 dias.

O Prialt deve ser inspecionado visualmente antes de ser administrado, para verificar se contém partículas ou sinais de descoloração. A solução não deve ser utilizada se se apresentar descolorada ou turva, ou se se observarem partículas.

Para utilização única. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Alemanha

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/302/004 – 20 ml solução para perfusão.

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 21 de fevereiro de 2005

Data da última renovação: 18 de setembro de 2014

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Prialt 100 microgramas/ml solução para perfusão.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de solução contém 100 µg de ziconotida (sob a forma de acetato).

Cada frasco para injetáveis de 1 ml contém 100 µg de ziconotida (sob a forma de acetato).

Cada frasco para injetáveis de 2 ml contém 200 µg de ziconotida (sob a forma de acetato).

Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém 500 µg de ziconotida (sob a forma de acetato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão (perfusão).

Solução transparente e incolor.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Prialt está indicado para o tratamento de dor crónica e intensa em adultos que necessitam de analgesia intratecal (IT).

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com ziconotida só deve ser efetuado por médicos com experiência na administração de medicamentos por via intratecal (IT).

Os doentes devem ser submetidos a uma avaliação neuropsiquiátrica antes, após iniciar e durante a administração de ziconotida intratecal e imediatamente aquando do aparecimento de quaisquer sinais ou sintomas depressivos (ver secções 4.3, 4.4, 4.8 e 5.1).

#### Posologia

##### *Início da dose*

A administração de ziconotida deve ser iniciada a *não mais do que* 2,4 µg/dia e titulada para cada doente individualmente, de acordo com a sua resposta analgésica e reações adversas.

##### *Titulação da dose*

Para cada titulação da dose, devem ser avaliados os requisitos da administração da dose e o fluxo da bomba de perfusão deve ser ajustado segundo necessário para conseguir uma nova dose.

A dose para os doentes pode ser ajustada em incrementos de  $\leq 2,4$  µg/dia, até uma dose máxima de 21,6 µg/dia. O intervalo mínimo entre aumentos de dose é de 24 horas; o intervalo recomendado, por razões de segurança, é de 48 horas ou mais.

A dose diária máxima é de 21,6 µg/dia (0,9 µg/h).

A dose mediana na resposta é de aproximadamente 6,0 µg/dia e aproximadamente 75% dos doentes que respondem placebo necessitaram de ≤ 9,6 µg/dia em ensaios clínicos controlados por placebo. Porém, para limitar a ocorrência de reações adversas graves, os relatos da prática clínica indicam que os doentes que respondem podem exigir uma dose diária mais baixa de aproximadamente 3,0 a 4,5 µg/dia ou menos.

Ajustar a dose de ziconotida intratecal de acordo com a gravidade da dor, a resposta do doente à terapêutica e a ocorrência de reações adversas.

#### *Gestão genérica de efeitos secundários*

Se for necessário, a dose pode ser reduzida em qualquer quantidade (incluindo parar a perfusão) para controlo das reações adversas.

#### *Regra de paragem*

O tratamento deve ser descontinuado em caso de ausência de eficácia ou eficácia insuficiente, definida como uma redução da dor inferior a 20% na dose máxima tolerada. O benefício/risco deve ser sempre avaliado pelo médico de forma individualizada.

#### *Insuficiência renal*

Não foram realizados estudos em doentes com insuficiência renal. A ziconotida deve ser administrada com precaução a doentes com insuficiência renal.

#### *Insuficiência hepática*

Não foram realizados estudos em doentes com insuficiência hepática. A ziconotida deve ser administrada com precaução a doentes com insuficiência hepática.

#### *Idosos ≥ 65 anos de idade*

Não é necessário ajuste da dose em idosos. Porém, deve ter-se em consideração que a insuficiência renal e/ou hepática é mais frequente em doentes ≥ 65 anos de idade.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de ziconotida em crianças com 0 a 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Via intratecal.

A ziconotida tem de ser administrada como uma perfusão contínua através de um cateter intratecal, utilizando uma bomba de perfusão mecânica implantada externa ou internamente, capaz de debitar um volume de perfusão exato. Como o risco de meningite secundária à cateterização prolongada do espaço intratecal é maior com um sistema de perfusão de cateter externo, recomendam-se os sistemas internos para administrar a ziconotida durante períodos prolongados (ver secção 4.4). Um sistema de cateter externo só deve ser utilizado quando não é possível implantar um sistema interno.

Quando forem necessárias doses pequenas de ziconotida, por exemplo, quando se inicia a titulação, a ziconotida deve ser diluída antes de ser utilizada com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), isenta de conservantes.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Combinação com quimioterapia IT (ver secção 4.5).

Historial pré-existente de psicose com ziconotida.

Historial de tentativa de suicídio ou ideação suicida com ziconotida (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

Infeção no local de injeção da microperfusão, diátese hemorrágica não controlada e obstrução do canal espinal que prejudica a circulação do líquido cefalorraquidiano (LCR).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Os doentes devem ser submetidos a uma avaliação neuropsiquiátrica antes, após iniciar e durante a administração de ziconotida intratecal, e imediatamente aquando do aparecimento de quaisquer sinais ou sintomas depressivos (ver secções 4.3, 4.4 e 4.8).

Os cuidadores devem contactar imediatamente um médico se o doente manifestar sintomas de um acontecimento adverso potencialmente fatal.

#### Utilização prolongada

Embora a ziconotida tenha sido estudada em ensaios clínicos de segurança e eficácia de etiqueta aberta de longo prazo, não foram efetuados estudos controlados com uma duração superior a 3 semanas (ver secção 5.1). Não foram excluídos possíveis efeitos tóxicos locais de longo prazo na espinal medula e os dados pré-clínicos a este respeito são limitados (ver secção 5.3). Por conseguinte, é necessário ter precaução durante o tratamento de longo prazo.

#### Risco de infeção

A administração de medicamentos por via intratecal (IT) acarreta o risco de infeções potencialmente graves como, por exemplo, meningite, que podem ser fatais. A meningite provocada pela entrada de organismos através do trajeto do cateter ou por contaminação inadvertida do sistema de perfusão é uma complicação conhecida da administração de medicamentos intratecais, especialmente com sistemas externos.

Os doentes e os médicos devem estar atentos aos sintomas e sinais típicos de meningite.

A colocação intratecal ideal da ponta do cateter não foi estabelecida. A colocação da ponta do cateter num local mais baixo, por exemplo, ao nível lombar, pode reduzir a incidência de reações adversas neurológicas relacionadas com a ziconotida. Por conseguinte, a colocação da ponta do cateter deve ser cuidadosamente considerada para permitir o acesso adequado a segmentos nociceptivos medulares minimizando ao mesmo tempo concentrações do medicamento a níveis cerebrais.

Apenas um pequeno número de doentes fez quimioterapia sistémica e ziconotida IT. A ziconotida deve ser administrada com precaução a doentes que estejam a fazer quimioterapia sistémica (ver secção 4.5).

#### Aumentos da creatina-cinase

Os aumentos da creatina-cinase, que normalmente são assintomáticos, são frequentes entre os doentes a fazer ziconotida intratecal. O aumento progressivo da creatina-cinase é pouco frequente. Contudo, recomenda-se o controlo da creatina-cinase. No caso de aumento progressivo, ou de aumento clinicamente significativo associado a aspetos clínicos de miopatia ou rabdomiólise, deverá considerar-se a interrupção da administração de ziconotida.

### Reações de hipersensibilidade

Durante os ensaios clínicos não foram observadas reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, e a imunogenicidade da ziconotida administrada por via IT parece ser baixa. Contudo, não se pode excluir o potencial de reações alérgicas graves, tendo sido recebidas notificações espontâneas de reações anafiláticas.

### Reações adversas cognitivas e neuropsiquiátricas

As reações adversas cognitivas e neuropsiquiátricas, especialmente a confusão, são frequentes em doentes tratados com ziconotida. A diminuição cognitiva manifesta-se tipicamente após várias semanas de tratamento. Em doentes tratados com ziconotida foram referidos episódios de perturbações psiquiátricas agudas como, por exemplo, alucinações, reações paranoides, hostilidade, agressividade, delírio, psicose e reações maníacas. A dose de ziconotida deve ser reduzida ou interrompida se surgirem sinais ou sintomas de diminuição cognitiva ou de reações adversas neuropsiquiátricas, devendo ser igualmente consideradas outras causas que contribuam para as mesmas. Os efeitos cognitivos da ziconotida são tipicamente reversíveis no período de 1 a 4 semanas após a interrupção do medicamento, embora nalguns casos possam persistir. Recomenda-se que os doentes sejam submetidos a uma avaliação neuropsiquiátrica antes e após iniciarem ziconotida intratecal.

Em doentes com dor crónica intensa existe uma maior incidência de suicídio e de tentativas de suicídio do que na população em geral. A ziconotida pode causar ou agravar a depressão com o risco de suicídio em doentes suscetíveis. Sabe-se que os doentes com um historial de acontecimentos relacionados com o suicídio antes do início do tratamento correm maior risco de pensamentos suicidas ou de comportamento suicida, e devem receber um acompanhamento cuidadoso durante o tratamento. Os doentes (e os cuidadores dos doentes) devem ser aconselhados a procurar aconselhamento médico caso surjam sinais de ideação ou comportamento suicida. Os doentes com um historial pré-existente de tentativa de suicídio com ziconotida não devem voltar a receber ziconotida. A ziconotida está contraindicada em doentes com historial de tentativa de suicídio ou ideação suicida com ziconotida (secção 4.3).

### Depressão do Sistema Nervoso Central (SNC)

Alguns doentes apresentaram níveis reduzidos de consciência enquanto estavam a utilizar ziconotida. Normalmente o doente permanece consciente e a respiração não é reduzida. O episódio pode ser autolimitado, mas a ziconotida deve ser interrompida até o episódio estar resolvido. Não se recomenda a reintrodução de ziconotida nestes doentes. A retirada de medicamentos depressores do SNC concomitantes deve ser igualmente considerada uma vez que estes podem contribuir para o nível reduzido de estimulação.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos clínicos específicos de interação medicamentosa com ziconotida. No entanto, as baixas concentrações plasmáticas da ziconotida, o metabolismo por peptidases ubíquas e a ligação relativamente baixa às proteínas plasmáticas (ver secção 5.2) tornam pouco prováveis as interações metabólicas ou as interações do tipo de deslocação de proteínas plasmáticas entre a ziconotida e outros medicamentos.

Não existem dados clínicos disponíveis sobre a interação entre a quimioterapia IT e a ziconotida IT. A ziconotida está contraindicada em combinação com quimioterapia IT (ver secção 4.3).

Apenas um pequeno número de doentes fez quimioterapia sistémica e ziconotida IT. A ziconotida deve ser administrada com precaução a doentes que estejam a fazer quimioterapia sistémica (ver secção 4.4).

Não é de prever que os medicamentos que afetam peptidases/proteases específicas tenham impacto sobre a exposição plasmática da ziconotida. Com base em investigações clínicas muito limitadas, tanto os inibidores da enzima conversora da angiotensina (por exemplo, benazepril, lisinopril e moexipril) como os inibidores de proteases do VIH (por exemplo, ritonavir, saquinavir, indinavir) não têm efeito imediatamente aparente na exposição plasmática da ziconotida.

A ziconotida não interage com recetores de opiáceos. Se se interromperem os opiáceos quando se iniciar a terapêutica com ziconotida, a retirada dos opiáceos deve ser gradual. Para os doentes que vão ser retirados dos opiáceos IT, a dose de perfusão de opiáceos IT deve ser gradualmente reduzida ao longo de algumas semanas e substituída por uma dose farmacologicamente equivalente de opiáceos orais. É possível adicionar ziconotida IT a doses estáveis de morfina IT (ver secção 5.1), mas é necessária uma atenção especial, visto ter sido observada uma elevada taxa de reações adversas neuropsiquiátricas (confusão/pensamentos anómalos, reações paranoides e alucinações, e marcha anormal), alguns dos quais graves, no estudo 202 apesar de uma dose baixa de ziconotida. Foram igualmente observados vômitos e anorexia bem como edema periférico quando a ziconotida IT foi adicionada à morfina IT. A adição de morfina IT a doses estáveis de ziconotida IT é melhor tolerada (foi reportado prurido) (ver secção 5.1).

Observou-se um aumento da incidência de sonolência quando a ziconotida é administrada concomitantemente com baclofeno, clonidina, bupivacaína ou propofol sistémicos. Portanto, de momento, não é encorajada a sua utilização simultânea.

Não existem dados disponíveis relativos à utilização concomitante de agonistas opióides parciais (por exemplo, buprenorfina) com ziconotida.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de ziconotida em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A ziconotida não é recomendada durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

##### Amamentação

Desconhece-se se ziconotida/metabolitos são excretados no leite humano.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Prialt tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

##### Fertilidade

Não foram realizados estudos específicos com ziconotida no ser humano para avaliar os efeitos sobre a fertilidade. Num estudo sobre a fertilidade masculina e feminina em ratos, não se observaram efeitos em machos, enquanto que se observaram diminuições de corpos amarelos, de locais de implantação e do número de embriões vivos nas fêmeas (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Prialt sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados.

A ziconotida pode causar confusão, sonolência e outras reações adversas neurológicas, pelo que os doentes devem ser aconselhados a não conduzirem nem utilizarem máquinas caso sejam afetados.



## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

A segurança da ziconotida administrada como uma perfusão intratecal contínua foi avaliada em mais de 1400 doentes a participarem em ensaios clínicos de dor aguda e crónica. A duração do tratamento variou de uma perfusão em bólus de uma hora à utilização contínua durante mais de 6 anos. O tempo de exposição mediano foi 43 dias. A velocidade de perfusão da dose variou de 0,03 a 912 µg/dia, com uma taxa da dose final de 7,2 µg/dia em mediana.

Nos ensaios clínicos, 88% dos doentes manifestaram reações adversas. As reações adversas mais frequentes referidas nos ensaios clínicos prolongados foram tonturas (42%), náuseas (30%), nistagmo (23%), estado confuso (25%), marcha anormal (16%), diminuição da memória (13%), visão desfocada (14%), cefaleia (12%), astenia (13%), vómitos (11%) e sonolência (10%). A maioria das reações adversas foram de gravidade ligeira a moderada e resolveram-se ao fim de algum tempo.

### Lista tabulada de reações adversas

A menos que de outro modo indicado, a tabela mostra as taxas de incidência de reações adversas referidas nos ensaios clínicos intratecais com ziconotida (exposição curta e prolongada). Os efeitos indesejáveis são apresentados em cada grupo de frequência por ordem decrescente de frequência.

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )

Frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

Muito raras ( $< 1/10.000$ )

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

| Classe de sistema de órgãos          | Muito frequentes | Frequentes   | Pouco frequentes   | Desconhecido                    |
|--------------------------------------|------------------|--|--|---------------------------------|
| Infeções e infestações               |                  |  | sépsis, meningite  |                                 |
| Doenças do sistema imunitário        |                  |  |  | reação anafilática <sup>a</sup> |
| Doenças do metabolismo e da nutrição |                  | diminuição de apetite, anorexia  |  |                                 |
| Perturbações do foro psiquiátrico    | estado confuso   | ansiedade, alucinações auditivas, insónia, agitação, desorientação, alucinações<br>, alucinações visuais, depressão, paranoia, irritabilidade, depressão agravada, nervosismo<br>, instabilidade, alterações | delírio, distúrbio psicótico, ideação suicida, tentativa de suicídio, pensamento bloqueado, sonhos anormais, agressividade |                                 |

| <b>Classe de sistema de órgãos</b> | <b>Muito frequentes</b>   | <b>Frequentes</b>   | <b>Pouco frequentes</b>   | <b>Desconhecido</b> |
|------------------------------------|---|---|---|---------------------|
|                                    |   | do estado mental, ansiedade agravada, confusão agravada   |   |                     |
| Doenças do sistema nervoso         | tonturas, nistagmo, diminuição da memória, cefaleia, sonolência | disartria, amnésia, disgeusia, tremor, diminuição do equilíbrio, ataxia, afasia, sensação de ardor, sedação, parestesia, hipoestesia, perturbações da atenção, perturbações da fala, arreflexia, coordenação anormal, tonturas posturais, perturbação cognitiva, hiperestesia, hiporreflexia, ageusia, nível reduzido de consciência, disestesia, parosmia, prostração mental | incoerência, perda de consciência, coma, estupor, convulsões, acidente vascular cerebral, encefalopatia |                     |
| Afeções oculares                   | visão desfocada   | diplopia, perturbação visual, fotofobia   |   |                     |
| Afeções do ouvido e do labirinto   |   | vertigens, acufeno  |   |                     |
| Cardiopatias                       |   |   | fibrilhação auricular   |                     |
| Vasculopatias                      |   | hipotensão ortostática, hipotensão  |   |                     |

| <b>Classe de sistema de órgãos</b>                         | <b>Muito frequentes</b> | <b>Frequentes</b>   | <b>Pouco frequentes</b>  | <b>Desconhecido</b> |
|--|-------------------------|---|--|---------------------|
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino           |                         | dispneia  | insuficiência respiratória   |                     |
| Doenças gastrointestinais                                  | náuseas, vômitos        | diarreia, boca seca, obstipação, náuseas agravadas, dor na parte superior do abdômen  | dispepsia  |                     |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos                 |                         | prurido, aumento da transpiração  | erupção cutânea  |                     |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos      |                         | dor nos membros, mialgia, espasmos musculares, câibras musculares, fraqueza muscular, artralgia, edema periférico                     | rabdomiólise, miosite, dor dorsal, contração espasmódica muscular, dor no pescoço                              |                     |
| Doenças renais e urinárias                                 |                         | retenção urinária, hesitação urinária, disúria, incontinência urinária  | insuficiência renal aguda  |                     |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | marcha anormal, astenia | fadiga, pirexia, letargia, edema periférico, arrepios, queda, dor no peito, sensação de frio, dor, sentir-se a tremer, dor exacerbada | dificuldade em andar   |                     |
| Exames complementares de diagnóstico                       |                         | creatina-fosfoquinase sanguínea aumentada, perda de peso  | eletrocardiograma anormal, aspartato aminotransferase aumentada, creatina-fosfoquinase sanguínea MM aumentada, |                     |

| Classe de sistema de órgãos | Muito frequentes | Frequentes | Pouco frequentes               | Desconhecido |
|-----------------------------|------------------|------------|--------------------------------|--------------|
|                             |                  |            | temperatura corporal aumentada |              |

a. De notificação espontânea

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Meningite*

A administração de medicamentos por via intratecal acarreta o risco de infeções potencialmente graves, tais como meningite, a qual pode ser potencialmente fatal. Os doentes e os médicos devem estar vigilantes quanto aos sinais e sintomas típicos de meningite (ver secção 4.4).

##### *Elevações da creatina fosfocinase*

As elevações da creatina fosfocinase são geralmente assintomáticas. Recomenda-se a monitorização da creatina fosfocinase. Deve considerar-se a descontinuação da ziconotida no caso de elevação progressiva ou significativa da creatina fosfocinase em associação com manifestações clínicas de miopatia ou de rabdomiólise (ver secção 4.4).

##### *Reações adversas do SNC*

As reações adversas cognitivas e neuropsiquiátricas são frequentes em doentes tratados com ziconotida. A perturbação cognitiva manifesta-se tipicamente após várias semanas de tratamento. Em doentes tratados com ziconotida foram notificados episódios de perturbações psiquiátricas agudas como, por exemplo, alucinações, reações paranoides, hostilidade, agressividade, delírio, psicose e reações maníacas. A dose de ziconotida deve ser diminuída ou interrompida caso se desenvolvam sinais ou sintomas de perturbação cognitiva ou de reações adversas neuropsiquiátricas, devendo também ser consideradas outras causas que contribuam para as mesmas. Os efeitos cognitivos da ziconotida são tipicamente reversíveis no período de 1 a 4 semanas após a interrupção do medicamento, embora em alguns casos possam persistir.

Os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um aumento do risco de suicídio aquando da utilização de ziconotida. Prialt está contraindicado em doentes com historial de tentativa de suicídio ou ideação suicida com ziconotida (secção 4.3). Recomenda-se que os doentes sejam submetidos a uma avaliação neuropsiquiátrica antes e após iniciarem ziconotida intratecal (ver secções 4.2 e 4.4).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Anexo V.

## **4.9 Sobredosagem**

Em estudos de perfusão intravenosa, foi administrada a voluntários saudáveis do sexo masculino ziconotida em doses até 70.000 µg/dia ou 3200 vezes a dose de perfusão intratecal diária máxima recomendada. Foi observada hipotensão postural em quase todos os participantes que receberam doses intravenosas elevadas de ziconotida.

A dose intratecal máxima recomendada é de 21,6 µg/dia. A dose intratecal máxima prevista de ziconotida em ensaios clínicos era de 912 µg/dia após o aumento da titulação ao longo de 7 dias.

#### Sintomas

Num estudo clínico, um doente canceroso recebeu uma sobredosagem acidental de ziconotida IT de 744 µg ao longo de um período de 24 horas (31 µg/hora) e retomou o tratamento com a dose prevista

após registar uma redução na escala análoga visual de intensidade da dor (VASPI) de 82 para 2,5 mm. Em alguns doentes que receberam doses intratecais superiores à dose máxima recomendada, foram observados efeitos farmacológicos exagerados, como, por exemplo, ataxia, nistagmo, tonturas, estupor, nível reduzido de consciência, espasmos musculares, estado confuso, sedação, hipotensão, afasia, perturbação da fala, náuseas e vômitos. Não houve qualquer indicação de depressão respiratória. A maioria dos doentes em observação recuperou no período de 24 horas após a retirada do medicamento.

#### Tratamento

Devem ser administradas medidas gerais de apoio médico aos doentes que recebem uma sobredosagem até estarem resolvidos os efeitos farmacológicos exagerados do medicamento.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Analgésicos; outros analgésicos e antipiréticos, código ATC: N02BG08

#### Mecanismo de ação

A ziconotida é um análogo sintético de um  $\omega$ -conopéptido, MVIIA, que se encontra no veneno do caracol marinho *Conus magus*. Trata-se de um bloqueador dos canais de cálcio de tipo N (NCCB). Os NCC regulam a libertação de neurotransmissores em populações neuronais específicas responsáveis pelo processamento espinal da dor. Na ligação a estes NCC neuronais, a ziconotida inibe a corrente de cálcio sensível à voltagem em aferentes nociceptivos primários que terminam nas camadas superficiais do corno dorsal da espinal medula. Isto, por sua vez, inibe a sua libertação de neurotransmissores (incluindo a substância P) e, por conseguinte, a sinalização espinal da dor.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Embora tenham sido observadas relações estatisticamente significativas e uma correlação razoável entre a exposição ao líquido cefalorraquidiano (LCR) ( $AUC$ ,  $C_{max}$ ) e as medidas de resposta clínica após 1 hora de administração IT, ainda não foram identificadas relações dose-concentração-resposta bem definidas. Muitos doentes que respondem positivamente obtêm uma analgesia praticamente máxima algumas horas após a administração de uma dose adequada. Contudo, em certos doentes, os efeitos máximos podem ser atrasados. Dada a ocorrência de analgesia e de reações adversas com doses semelhantes, o intervalo mínimo recomendado entre aumentos de dose é de 24 horas; o intervalo recomendado, por razões de segurança, é de 48 horas ou mais. Se for necessário, a dose pode ser reduzida em qualquer quantidade (incluindo parar a perfusão) para controlo das reações adversas.

As reações adversas no sistema nervoso, especialmente as tonturas, as náuseas e a marcha anormal, parecem estar correlacionadas com a exposição ao LCR, embora não tenha sido estabelecida uma relação definitiva.

Durante a perfusão IT ocorre uma baixa exposição plasmática devido às baixas velocidades de perfusão IT recomendadas e à clearance plasmática relativamente rápida (ver secção 5.2). Por este motivo, os efeitos farmacológicos relacionados com a exposição sistémica devem ser mínimos.

A dose mediana na resposta é de aproximadamente 6,0  $\mu\text{g}/\text{dia}$  e aproximadamente 75 % dos doentes que respondem necessitam de  $\leq 9,6 \mu\text{g}/\text{dia}$  em ensaios clínicos controlados por placebo. Contudo, para limitar a ocorrência de reações adversas graves, relatos da prática clínica indicam que os doentes que respondem podem exigir uma dose diária menor de aproximadamente 3,0 a 4,5  $\mu\text{g}/\text{dia}$  ou menos. Para limitar a ocorrência de reações adversas graves, recomenda-se uma dose inicial baixa e um intervalo de titulação lenta, tendo sempre em consideração a janela terapêutica estreita. Recomenda-se uma dose máxima de 21,6  $\mu\text{g}/\text{dia}$ .

No entanto, foi observado em ensaios clínicos que os doentes que toleram doses de 21,6  $\mu\text{g}/\text{dia}$  após uma titulação lenta ao longo de um período de 3 a 4 semanas, geralmente toleram doses superiores até 48,0  $\mu\text{g}/\text{dia}$ .

Não há evidência de desenvolvimento de tolerância farmacológica à ziconotida nos doentes. Contudo, em vista dos dados limitados, não se pode excluir o desenvolvimento de tolerância. Deve considerar-se o exame da patência do cateter intratecal se a dose necessária de ziconotida aumentar continuamente e não houver benefício nem aumento das reações adversas.

Foram explorados, num número limitado de estudos disponíveis na literatura, regimes alternativos de dosagem, incluindo o início da terapêutica com doses mais baixas de ziconotida e a administração em bólus.

Os estudos com administração em bólus sugerem que este tipo de dosagem pode ser útil na identificação de doentes que podem beneficiar da utilização a longo prazo da ziconotida, porém, a administração em bólus pode resultar em mais reações adversas do que a administração por perfusão contínua. Estes estudos sugerem a possibilidade de utilização de métodos alternativos de administração de ziconotida, no entanto, devido ao número limitado de doentes, os resultados são inconclusivos e não existe atualmente evidência suficiente para se fazerem recomendações definitivas relativamente a estes regimes de dosagem alternativos.

#### Eficácia e segurança clínicas

Foram feitos três ensaios clínicos controlados por placebo de ziconotida IT.

Dois estudos de curta duração, 95-001 (dor maligna) e 96-002 (dor não maligna), envolvendo 366 doentes, demonstraram a eficácia da ziconotida IT na dor crónica intensa utilizando a alteração percentual na escala análoga de intensidade da dor (VASPI) como a medida de eficácia primária. Estes estudos foram de curta duração, 5 e 6 dias respetivamente, e utilizaram um escalonamento de dose mais rápido e doses mais elevadas do que o recomendado na secção 4.2.

Resultados de eficácia do estudo 95-001 (dor maligna e dor não maligna, Staats et al. 2004)

| Parâmetro  | Atribuição do tratamento inicial         |                  | Valor de p |
|--|--|------------------|------------|
|  | Ziconotida (n = 71)                      | Placebo (n = 40) |            |
| Pontuação média da VASPI na linha basal em mm (SD)                   | 74,1 (± 13,82)                           | 77,9 (± 13,60)   | -          |
| Pontuação média da VASPI no fim da titulação inicial em mm (SD)      | 35,7 (± 33,27)                           | 61,0 (± 22,91)   | -          |
| % de melhoria na pontuação da VASPI no fim da titulação inicial (SD) | 51,4 (± 43,63)                           | 18,1 (± 28,28)   | < 0,001    |
| Respondedor <sup>a</sup> n (%)                                       | 34 (47,9%)                               | 7 (17,5%)        | 0,001      |
| Dose inicial de ziconotida   | 9,6 µg/d (0,4 µg/h)                      |                  |            |
| Frequência de titulação  | a cada 12 h                              |                  |            |
| Dose inicial alterada <sup>b</sup>                                   | 2,4 µg/d (0,1 µg/h) ou menos             |                  |            |
| Frequência de titulação alterada <sup>b</sup>                        | a cada 24 h até à dose máx. ou analgesia |                  |            |
| Dose no fim da titulação (µg/h)                                      |  |                  |            |
| Média  | 0,91                                     |                  |            |
| Mediana  | 0,60                                     |                  |            |
| Intervalo  | 0,074 - 9,36                             |                  |            |

<sup>a</sup>Definiram-se como respondedores os doentes que 1) registaram uma descida ≥ 30% na pontuação VASPI relativamente à linha basal; 2) mantiveram estáveis ou reduziram os analgésicos opióides concomitantes; e 3) não sofreram alterações no tipo de opiáceo relativamente ao período pré-perfusão caso estivessem a receber opiáceos.

<sup>b</sup>Foram necessárias alterações ao protocolo para uma melhor tolerância após a ocorrência de um elevado número de efeitos neurológicos adversos acompanhados de uma elevada taxa de descontinuação. Os efeitos adversos foram reversíveis e a sua incidência diminuiu com a diminuição da dose inicial e a diminuição da frequência de titulação.

Duração do estudo: cinco dias

SD – Desvio padrão.

Resultados de eficácia do estudo 96-002 (dor não-maligna, Wallace et al. 2006)

| Parâmetro  | Atribuição do tratamento inicial  |                  | Valor de p |
|--|---|------------------|------------|
|  | Ziconotida (n = 169) <sup>b</sup>   | Placebo (n = 86) |            |
| Pontuação média da VASPI na linha basal em mm (SD)                   | 80,1 (± 15,10)  | 76,9 (± 14,58)   | -          |
| Pontuação média da VASPI no fim da titulação inicial em mm (SD)      | 54,4 (± 29,30)  | 71,9 (± 30,93)   | -          |
| % de melhoria na pontuação da VASPI no fim da titulação inicial (SD) | 31,2 (± 38,69)  | 6,0 (± 42,84)    | < 0,001    |
| Respondedor <sup>a</sup> n (%)                                       | 57 (33,7%)  | 11 (12,8%)       | < 0,001    |
| Dose inicial de ziconotida   | 9,6 µg/d (0,4 µg/h)   |                  |            |
| Frequência de titulação  | a cada 24 h até à analgesia, dose máx. Ou AA  |                  |            |
| Tempo de titulação (h) e dose (µg/h)                                 | 0-24      0,4<br>24-48      0,9<br>48-72      1,8<br>72-96      3,4<br>96-120     5,3<br>120-144    7,0 |                  |            |
| Dose inicial revista <sup>c</sup>                                    | 2,4 µg/d (0,1 µg/h)   |                  |            |
| Frequência de titulação revista <sup>c</sup>                         | a cada 24 h até à dose máx. ou analgesia  |                  |            |
| Tempo de titulação <sup>c</sup> (h) e dose revistos (µg/h)           | 0-24      0,1<br>24-48      0,2<br>48-72      0,3<br>72-96      0,6<br>96-120     1,2<br>120-144    2,4 |                  |            |
| Dose no fim da titulação (µg/h)                                      |   |                  |            |
|  | Média            1,02<br>Mediana        0,50<br>Intervalo        0,019 - 9,60                           |                  |            |

<sup>a</sup>Definiram-se como respondedores os doentes que 1) registaram uma descida ≥ 30% na pontuação VASPI relativamente à linha basal; 2) mantiveram analgésicos opióides concomitantes estáveis ou reduzidos; e 3) não sofreram alterações no tipo de opiáceo a partir da preperfusão caso estivessem a receber opiáceos.

<sup>b</sup>164 doentes forneceram pontuações VASPI para a ziconotida no fim da titulação.

<sup>c</sup>Foram necessárias alterações ao protocolo para uma melhor tolerância devido à ocorrência de acontecimentos adversos em doses elevadas.

Duração do estudo: seis dias, com uma manutenção adicional de 5 dias em regime de ambulatório em respondedores à ziconotida

SD – Desvio padrão.

As etiologias de dor nos estudos 95-001 (dor maligna) e 96-002 (dor não maligna) foram variadas e incluíram dor óssea (n = 38) na maioria devida a metástases ósseas (n = 34), mielopatia (n = 38), metade das quais tinham lesões na medula espinal com paralisia (n = 19), neuropatia (n = 79), radiculopatia (n = 24), dor espinal (n = 91) na maioria devida a operação às costas falhada (n = 82), e outras etiologias (n = 82). Alguns doentes tinham mais de uma causa de dor. A eficácia da ziconotida IT foi aparente em todos os grupos.

O estudo 301 (n = 220) foi de maior duração (21 dias), envolveu titulação ascendente mais cuidadosa e doses menores de ziconotida IT, e dele fizeram parte a população de doentes mais refractária estudada



nos três estudos. Todos os doentes do estudo 301 tinham falhado a terapêutica IT com combinações de analgésicos e os seus médicos consideravam que 97% dos doentes eram refratários aos tratamentos atualmente disponíveis. A maioria tinha dor espinal (n = 134), especialmente operação às costas falhada (n = 110); uma proporção mais baixa tinha neuropatia (n = 36). Apenas cinco tinham dor maligna. O ponto final primário foi a alteração percentual na pontuação da VASPI. A eficácia da ziconotida IT no estudo 301 foi mais baixa do que nos dois estudos anteriores de curta duração. A frequência e a gravidade de reações adversas foram também mais baixas, principalmente em resultado de uma dose inicial mais baixa de 2,4 µg/dia (0,1 µg/h). Foi permitida a titulação após um mínimo de 24 horas e os incrementos de dose foram limitados a 1,2 a 2,4 µg/dia.

#### Resultados de eficácia do estudo 301 (dor refratária, Rauck et al. 2006)

| Parâmetro  | Atribuição do tratamento inicial         |                   | Valor de p |
|--|--|-------------------|------------|
|  | Ziconotida (n = 112)                     | Placebo (n = 108) |            |
| Pontuação média da VASPI na linha basal em mm (SD)                   | 80,7 (± 14,98)                           | 80,7 (± 14,91)    | -          |
| Pontuação média da VASPI no fim da titulação inicial em mm (SD)      | 67,9 (± 22,89)                           | 74,1 (± 21,28)    | -          |
| % de melhoria na pontuação da VASPI no fim da titulação inicial (SD) | 14,7 (± 27,71)                           | 7,2 (± 24,98)     | 0,0360     |
| Respondedor <sup>a</sup> n (%)                                       | 18 (16,1%)                               | 13 (12,0%)        | 0,390      |
| Dose inicial de ziconotida   | 2,4 µg/d (0,1 µg/h)                      |                   |            |
| Frequência de titulação  | mínimo de 24 h                           |                   |            |
| Dose de titulação  | limitado a 1,2-2,4 µg/d (0,05-0,10 µg/h) |                   |            |
| Dose no fim da titulação (µg/h)                                      |  |                   |            |
| Média  | 0,29                                     |                   |            |
| Mediana  | 0,25                                     |                   |            |
| Intervalo  | 0,0 - 0,80                               |                   |            |

<sup>a</sup> Definiram-se como respondedores os doentes que registaram uma descida ≥ 30% na pontuação VASPI relativamente à linha basal.

Duração do estudo: 21 dias

SD – Desvio padrão.

#### Experiência pós-comercialização

Desde a aprovação da autorização de comercialização, foram publicados dados reais para o tratamento da dor de longa duração com monoterapia com ziconotida em <100 doentes. Em doentes que responderam ao ensaio inicial (cerca de 50% dos doentes), a utilização segura e eficaz da ziconotida com dose inicial baixa, dose de titulação baixa e intervalos de titulação menos frequentes resultou no alívio da dor com um perfil de segurança melhorado e em comparação com dose inicial alta e titulação rápida.

#### Estudos de combinação com morfina IT

Os estudos clínicos 201 e 202 indicam que a combinação da ziconotida IT com a morfina IT pode reduzir eficazmente a dor e diminuir a utilização sistémica de opióides durante um período de tempo sustentado para doentes cuja dor for inadequadamente controlada com a sua dose máxima tolerada de ziconotida IT (mediana 8,7 µg/dia, média 25,7 µg/dia – estudo 201) ou só com morfina IT (estudo 202). Quando se adiciona ziconotida IT a doses estáveis de morfina IT, como com a iniciação da monoterapêutica com ziconotida IT, poderão surgir reações adversas psicóticas (exemplo, alucinações, reações paranoides) ou poderá ter de interromper a terapêutica devido ao aumento de reações adversas (ver secção 4.5).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da ziconotida no LCR foi estudada após uma hora de perfusões IT de 1 a 10 µg de ziconotida em doentes com dor crónica. Foi igualmente estudada a farmacocinética plasmática após doses intravenosas (0,3 a 10 µg/kg/24 h). Os dados IT e da farmacocinética intravenosa encontram-se resumidos a seguir.

Farmacocinética no LCR e plasmática da ziconotida [média ± SD (mediana)]

| Via de administração | Matriz do líquido | Número de doentes | CL (ml/min)           | Vd (ml)                    | t <sub>1/2</sub> (h) |
|----------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------|
| Intratecal           | LCR               | 23                | 0,38 ± 0,56<br>(0,26) | 155 ± 263<br>(99)          | 4,6 ± 0,9<br>(4,5)   |
| Intravenosa          | Plasma            | 21                | 270 ± 44<br>(260)     | 30.460 ± 6.366<br>(29.320) | 1,3 ± 0,3<br>(1,3)   |

CL = clearance; Vd = volume de distribuição; t<sub>1/2</sub> = semivida

### Absorção

Após uma hora de administração IT (1 – 10 µg), tanto os valores da exposição cumulativa (AUC; intervalo: 83,6 – 608 ng/h/ml) como da exposição máxima (C<sub>max</sub>; intervalo: 16,4 – 132 ng/ml) eram variáveis e dependentes da dose, mas pareciam apenas aproximadamente proporcionais à dose. As concentrações plasmáticas após perfusão IT (≤ 21,6 µg/dia) contínua (≥ 48 h) parecem ser relativamente baixas e tipicamente indetetáveis (isto é, cerca de 80% das amostras de plasma colhidas nos doentes da dor não contêm medicamento quantificável; < 0,04 ng/ml). Não foi observada acumulação de ziconotida no plasma após administração IT prolongada (até 9 meses).

### Distribuição

A ziconotida mediana no volume de distribuição LCR (Vd: 99 ml) situa-se entre o volume de LCR na espinal medula (aproximadamente 75 ml) e o volume total de LCR (aproximadamente 130 ml). A ziconotida parece distribuir-se principalmente no LCR até ser transferida para a circulação sistémica. Uma vez chegada à circulação sistémica, a ziconotida parece ser distribuída de uma forma mais extensa, baseada num volume de distribuição plasmática de aproximadamente 30 l e liga-se (não especificamente) apenas cerca de 53% às proteínas plasmáticas humanas.

### Biotransformação

A ziconotida é um péptido constituído por 25 aminoácidos de ocorrência natural da configuração L, não parecendo ser metabolizada de forma apreciável no LCR. Após a passagem para a circulação sistémica, prevê-se que a ziconotida seja principalmente suscetível à clivagem proteolítica por diversas peptidases/proteases ubíquas presentes na maioria dos órgãos (por exemplo, rim, fígado, pulmão, músculo, etc.) e, portanto, degradada em fragmentos de péptidos e nos seus aminoácidos livres constituintes individuais. Prevê-se que os aminoácidos livres produzidos sejam captados por sistemas transportadores celulares e submetidos ao metabolismo intermédio normal ou utilizados como substratos para processos biossintéticos constitutivos. Devido à ampla distribuição destas peptidases, não se prevê que a insuficiência hepática ou renal afete a clearance sistémica da ziconotida. A atividade biológica dos diversos produtos de degradação proteolítica previstos não foi avaliada. É pouco provável que os produtos de degradação da ziconotida tenham uma atividade biológica significativa, uma vez que se descobriu que os péptidos constituídos pelas estruturas circulares de péptidos individuais têm afinidades de ligação pelos canais do cálcio sensíveis à voltagem de tipo N que são várias ordens de grandeza inferiores à do composto original (ziconotida).

### Eliminação

A clearance média da ziconotida (0,38 ml/min) aproxima-se da velocidade de renovação do LCR humano adulto (0,3 – 0,4 ml/min). Assim, a ziconotida parece ser principalmente eliminada do LCR (t<sub>1/2</sub> média= 4,6 h) pelo fluxo do LCR para fora do SNC através das vilosidades aracnoides com a transferência subsequente para a circulação sistémica. É possível observar concentrações plasmáticas muito baixas de ziconotida em circulação após a administração IT devido tanto à baixa velocidade de

perfusão IT como à clearance plasmática relativamente rápida. A semivida ( $t_{1/2}$ ) média de eliminação plasmática é de 1,3 h. A ziconotida é um péptido de peso molecular relativamente reduzido (PM = 2.639) e é filtrada pelo glomérulo do rim, mas apenas quantidades mínimas de ziconotida (< 1%) são recuperadas na urina humana após perfusão intravenosa. Tal sucede porque quase toda a substância ativa filtrada é rapidamente sujeita a endocitose e por último transportada outra vez para a circulação sistémica.

#### Insuficiência hepática e renal

Não foram realizados quaisquer estudos formais de avaliação do impacto da disfunção renal ou hepática; no entanto, considerando que as peptidases estão presentes em diversos órgãos, não se prevê que a disfunção renal ou hepática tenha um impacto significativo na exposição sistémica da ziconotida.

#### Outras populações especiais

Embora existam apenas dados limitados, não há nenhum efeito óbvio da raça, altura, peso, sexo ou idade na exposição da ziconotida no LCR após administração IT.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Apenas se observaram efeitos em estudos não clínicos a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica.

Em estudos de perfusão intratecal contínua subcrónica em ratos e cães, foram observados efeitos comportamentais com doses  $\geq 8$  vezes à dose de perfusão intratecal clínica recomendada de 21,6  $\mu\text{g}/\text{dia}$  (numa base de mg/kg). Estes efeitos foram definidos por ações farmacológicas exageradas da ziconotida e não por lesões neurotóxicas ou toxicidade dos órgãos-alvo. As observações incluíram efeitos neurológicos transitórios e reversíveis consistindo de tremores, movimentos descoordenados e hiper e hipoactividade.

As conseqüências a longo prazo para a função neuronal do bloqueio contínuo dos canais de cálcio de tipo N não foram demonstradas em animais experimentais. As alterações na sinalização neurológica não foram estudadas em animais experimentais. A ziconotida não induziu mutação genética bacteriana e não foi genotóxica. Não foram realizados estudos crónicos em animais para avaliar o potencial carcinogénico da ziconotida. No entanto, a ziconotida não induziu transformação celular na análise *in vitro* do embrião do hamster sírio (SHE) e não aumentou a proliferação celular (formação de lesões pré-neoplásticas) nem a apoptose após exposição intratecal subcrónica em cães.

Em estudos de fertilidade realizados em ratos, não se registaram efeitos nos machos mas foram observadas reduções nos corpos lúteos, nos locais de implantação e no número de embriões vivos nas fêmeas. Não foram observados efeitos adversos na reprodução das fêmeas e no desenvolvimento pós-natal em ratos com exposições sistémicas até 2.300 vezes superiores às exposições humanas com a dose intratecal máxima recomendada.

A ziconotida não foi teratogénica nos ratos e nos coelhos com exposições < 100 vezes os níveis plasmáticos humanos.

Estes resultados não indicam um risco significativo para os humanos devido às exposições sistémicas relativamente elevadas necessárias para provocar estes efeitos em ratos e coelhos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Metionina  
Cloreto de sódio

Água para preparações injetáveis  
Ácido clorídrico (ajuste de pH)  
Hidróxido de sódio (ajuste de pH)

## **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

## **6.3 Prazo de validade**

4 anos

### Prazo de validade em uso (medicamento diluído)

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 60 dias a 37°C.

De um ponto de vista microbiológico, se o produto for diluído deve ser imediatamente transferido para a bomba de perfusão. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação durante a utilização e as condições anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ultrapassar as 24 horas a uma temperatura de 2 a 8°C, a não ser que a diluição tenha sido feita em condições assépticas controladas e validadas.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar. Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frascos de vidro do tipo I com tampas de borracha de butilo revestidas de polímero fluorado.

Cada frasco para injetáveis contém 1, 2 ou 5 ml de solução para perfusão.

Um frasco para injetáveis por embalagem.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Se for necessária diluição, o Prialt deve ser diluído assepticamente com solução injetável de cloreto de sódio isenta de conservantes a 9 mg/ml (0,9%) antes de ser utilizado. A concentração da solução utilizada na bomba de perfusão não deve ser inferior a 5 µg/ml de ziconotida numa bomba externa e 25 µg/ml numa bomba interna.

Deverão ser adotados procedimentos assépticos rigorosos durante a preparação e a manipulação da solução para perfusão e o reenchimento da bomba. O doente e os profissionais de saúde devem estar familiarizados com a manipulação do sistema de perfusão externo ou interno e devem estar cientes da necessidade de se protegerem de infeções.

É necessário solicitar aos fabricantes instruções específicas para utilização das bombas.

Foi demonstrado que o Prialt é química e fisicamente compatível com a bomba Synchronmed implantável e com a bomba CADD-Micro externa, aos níveis de concentração indicados acima. Foi demonstrada estabilidade química e física em utilização durante 14 dias a 37 °C na bomba

Synchromed, sem que a bomba tivesse sido anteriormente exposta ao medicamento. O enchimento inicial deve portanto ser substituído ao fim de 14 dias.

Prialt revelou-se estável durante 60 dias a 37 °C na bomba Synchromed anteriormente exposta ao medicamento. Foi demonstrada estabilidade durante 21 dias à temperatura ambiente na bomba CADD-Micro.

Os dados técnicos são fornecidos apenas para informação e não devem limitar a escolha do profissional de saúde. Na administração do Prialt devem ser utilizadas bombas com marcação CE equivalentes à bomba Synchromed e à bomba CADD-Micro.

As bombas anteriormente utilizadas para administrar outros medicamentos devem ser lavadas três vezes com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) (isenta de conservantes) antes de serem cheias com Prialt. A introdução de ar no reservatório ou no cartucho da bomba deve ser minimizada, uma vez que o oxigénio pode degradar a ziconotida.

Antes do início da terapêutica, uma bomba interna deve ser lavada três vezes com 2 ml de Prialt a 25 µg/ml. A concentração de Prialt numa bomba que nunca tenha sido utilizada pode ser reduzida devido à adsorção nas superfícies do dispositivo e/ou à diluição pelo espaço residual do dispositivo. Por este motivo, após a primeira utilização de Prialt, o reservatório deve ser esvaziado e reenchido ao fim de 14 dias. A partir daí, a bomba deve ser esvaziada e reenchida de 60 em 60 dias.

Prialt deve ser inspecionado visualmente antes de ser administrado, para verificar se contém partículas ou sinais de descoloração. A solução não deve ser utilizada se se apresentar descolorada ou turva, ou se se observarem partículas.

Para utilização única. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Alemanha

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/302/001 – 1 ml solução para perfusão.  
EU/1/04/302/002 – 2 ml solução para perfusão.  
EU/1/04/302/003 – 5 ml solução para perfusão.

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 21 de fevereiro de 2005  
Data da última renovação: 18 de setembro de 2014

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.



## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

HWI development GmbH  
Straßburger Straße 77  
77767 Appenweier  
Alemanha

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

Não aplicável.



**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Prialt 25 microgramas/ml solução para perfusão  
ziconotida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada ml contém 25 microgramas de ziconotida (sob a forma de acetato)  
Cada frasco para injetáveis contém 500 microgramas de ziconotida (sob a forma de acetato)

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Metionina, cloreto de sódio, água para injetáveis, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução para perfusão.

1 frasco para injetáveis de 20 ml  
500 microgramas/20 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intratecal

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico (2°C – 8 °C). Não congelar. Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/302/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Prialt 25 µg/ml solução para perfusão  
ziconotida

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada ml contém 25 microgramas de ziconotida (sob a forma de acetato)  
Cada frasco para injetáveis contém 500 microgramas de ziconotida (sob a forma de acetato)

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Metionina, cloreto de sódio, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução para perfusão

1 frasco para injetáveis de 20 ml  
500 microgramas/20 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via intratecal

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico (2°C – 8 °C). Não congelar. Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/04/302/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **EMBALAGEM EXTERIOR**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Prialt 100 microgramas/ml solução para perfusão  
ziconotida

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

##### **1 ml:**

Cada ml contém 100 microgramas de ziconotida (sob a forma de acetato).

Cada frasco para injetáveis contém 100 microgramas de ziconotida (sob a forma de acetato).

##### **2 ml:**

Cada ml contém 100 microgramas de ziconotida (sob a forma de acetato).

Cada frasco para injetáveis contém 200 microgramas de ziconotida (sob a forma de acetato).

##### **5 ml:**

Cada ml contém 100 microgramas de ziconotida (sob a forma de acetato).

Cada frasco para injetáveis contém 500 microgramas de ziconotida (sob a forma de acetato).

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Metionina, cloreto de sódio, água para injetáveis, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução para perfusão.

##### **1 ml:**

1 frasco para injetáveis de 1 ml

1 ml

100 microgramas/1 ml

##### **2 ml:**

1 frasco para injetáveis de 2 ml

2 ml

200 microgramas/2 ml

##### **5 ml:**

1 frasco para injetáveis de 5 ml

5 ml

500 microgramas/5 ml

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intratecal.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico (2°C – 8 °C). Não congelar. Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

1 ml:

EU/1/04/302/001

2 ml:

EU/1/04/302/002

5 ml:

EU/1/04/302/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.



**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Prialt 100 µg/ml para perfusão  
ziconotida  
Via intratecal

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 ml:

1 ml

100 µg/1 ml

2 ml:

2 ml

200 µg/2 m

5 ml:

5 ml

500 µg/5 ml

**6. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Prialt 25 microgramas/ml, solução para perfusão.** Ziconotida

**Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Prialt e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Prialt
3. Como utilizar Prialt
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Prialt
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Prialt e para que é utilizado**

Prialt contém a substância ativa ziconotida que pertence a um grupo de medicamentos designados por analgésicos. Prialt é utilizado para o tratamento da dor prolongada intensa em adultos que necessitam de um analgésico por injeção intratecal (injeção no espaço que rodeia a medula espinal e o cérebro).

#### **2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Prialt**

##### **Não lhe deve ser administrado Prialt**

- se tem alergia à ziconotida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se lhe estiver a ser administrado um medicamento contra o cancro no espaço em volta da medula espinal.
- se tiver antecedentes de tentativa de suicídio ou ideação suicida com ziconotida.

##### **Advertências e precauções**

Os doentes devem ser submetidos a uma avaliação neuropsiquiátrica antes, depois do início e durante a administração de ziconotida intratecal, e imediatamente caso surjam quaisquer sinais ou sintomas depressivos.

Os cuidadores devem contactar imediatamente um médico se o doente apresentar sintomas de um acontecimento adverso potencialmente fatal.

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Prialt

- presentemente, os efeitos a longo prazo de Prialt não são conhecidos e não foi excluída a possibilidade de efeitos tóxicos sobre a medula espinal. Se for necessário um tratamento prolongado pode ser necessária monitorização (conforme decidido pelo seu médico).
- se lhe estiverem a administrar Prialt através de uma bomba usada fora do seu corpo, é importante que verifique uma vez por dia se há sinais de infeção no ponto onde o tubo entra no seu corpo.
- se observar sinais de infeção em volta do tubo, como, por exemplo, vermelhidão da pele, inchaço, dor ou secreção, deve informar o seu médico imediatamente para ser tratado da infeção.
- se a área em volta do tubo ficar sensível embora sem sinais de infeção, deve consultar o seu médico o mais rapidamente possível uma vez que a sensibilidade pode ser um sinal inicial de infeção.

- se lhe estiver a ser administrado Prialt através de uma bomba usada fora do seu corpo e qualquer parte da tubagem de perfusão se desligar, deve contactar imediatamente o seu médico ou enfermeiro.
- se tiver um destes sintomas: febre alta, dor de cabeça, rigidez do pescoço, cansaço, confusão, sensação de enjoo, vómitos ou crises ocasionais, poderão ser sinais de meningite. Deve informar imediatamente o seu médico se notar algum dos sintomas acima referidos.
- se notar qualquer alteração adversa no seu raciocínio, humor ou memória, informe o seu médico.
- informe o seu médico se estiver a fazer quimioterapia.
- pode ter um nível aumentado de uma enzima chamada creatina-cinase no sangue e embora esta não cause geralmente sintomas ou problemas, é provável que o seu médico queira monitorizar o seu nível. Além disso, também pode ter ocasionalmente problemas musculares. Neste caso, deve informar imediatamente o seu médico, porque este pode decidir parar o seu tratamento com Prialt.
- Deve informar imediatamente o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes sintomas depois de lhe ter sido administrado o tratamento: respiração sibilante súbita, dificuldade em respirar, dor no peito, inchaço das pálpebras, face ou lábios, erupção cutânea ou comichão (afetando especialmente todo o corpo). Podem ser sinais de uma reação alérgica grave.
- em doentes que sofrem de dor intensa de longa duração, existe uma probabilidade mais elevada de suicídio e de tentativa de suicídio do que na população em geral. Prialt também pode causar ou agravar uma depressão em pessoas que já são suscetíveis. Se se sentir deprimido ou se tiver antecedentes de depressão, queira informar o seu profissional de saúde antes de lhe iniciarem a administração de Prialt. Se sentir um agravamento da sua depressão depois de iniciar Prialt ou se tiver quaisquer outros sintomas que afetem o seu estado de humor, queira informar o seu profissional de saúde.
- pode sentir sonolência ou pode não estar totalmente consciente do que o rodeia enquanto lhe está a ser administrado o tratamento. Se tal ocorrer, deve informar imediatamente o seu médico, porque este pode decidir parar o seu tratamento com Prialt.

### **Crianças e adolescentes**

Prialt não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes.

### **Outros medicamentos e Prialt**

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos (por exemplo, baclofeno utilizado para tratar a espasticidade muscular, clonidina utilizada para tratar a tensão arterial elevada, bupivacaína utilizada para anestesia local, morfina utilizada para a dor, propofol utilizado para anestesia geral, ou qualquer medicamento que seja administrado por injeção intratecal (injeção no espaço que rodeia a espinal medula e o cérebro)). É possível que sinta sonolência se tomar Prialt com alguns outros medicamentos utilizados para tratar a dor.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Prialt não é recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Foi referido que a utilização de Prialt provoca confusão e sonolência. Consulte o seu médico antes de conduzir ou utilizar máquinas.

### **Prialt contém sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose intratecal máxima recomendada (21,6 microgramas por dia), ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### 3. Como utilizar Prialt

O seu tratamento com Prialt será gerido por um médico com experiência na administração de medicamentos no espaço em volta da espinal medula e na utilização de bombas de perfusão internas e externas.

A dose inicial recomendada é de *não mais de* 2,4 microgramas por dia. O seu médico poderá ajustar a dose de Prialt muito lentamente, de acordo com a gravidade da dor, adicionando não mais de 2,4 microgramas por dia. A dose máxima é de 21,6 microgramas por dia. No início do seu tratamento, o médico pode aumentar a sua dose a cada 1 ou 2 dias ou mais. Em caso de necessidade, pode reduzir-se a dose ou parar-se a injeção se os efeitos indesejáveis forem demasiado grandes.

Prialt é administrado como uma injeção contínua muito lenta no espaço que rodeia a medula espinal (via intratecal). O medicamento será administrado de forma contínua a partir de uma bomba implantada na parede abdominal ou colocada externamente numa bolsa com cinto. O seu médico discutirá consigo o tipo de bomba mais adequado para si e quando terá de encher novamente a sua bomba.

O alívio da dor pode ser conseguido através de um processo gradual, ajustando a dose de Prialt muito lentamente. Se achar que ainda tem muitas dores enquanto está a receber o Prialt, ou que os efeitos indesejáveis são muito grandes, fale com o seu médico.

Antes de lhe receitar Prialt, o seu médico pode decidir de, lentamente, deixar de lhe administrar opiáceos (outros tipos de medicamentos que são utilizados para tratar a dor) na sua medula espinal substituindo-os por medicamentos alternativos de combate à dor.

#### **Se receber mais Prialt do que deveria**

Se lhe for administrado mais Prialt do que o seu médico pretendia, pode sentir-se indisposto com sinais como, por exemplo, confusão, problemas com a fala, dificuldade em encontrar palavras, tremura excessiva, atordoamento, sonolência excessiva, sensação de enjoo ou vômitos. Se tal acontecer, consulte imediatamente o seu médico ou hospital.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode ter efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

#### **Efeitos indesejáveis graves**

Deve informar imediatamente o seu médico se detetar estes efeitos indesejáveis graves porque pode necessitar de tratamento médico urgente.

- Meningite (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas) – é a inflamação do revestimento do cérebro e da medula espinal geralmente causada por uma infeção. Os sintomas de meningite são dores de cabeça, rigidez do pescoço, aversão a luzes intensas, febre, vômitos, confusão e sonolência).
- Convulsões (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas) – convulsões (crises convulsivas) é uma situação em que o corpo de uma pessoa treme rapidamente e sem controlo. Durante uma convulsão, os músculos da pessoa contraem-se e relaxam repetidas vezes e a pessoa pode perder a consciência.
- Pensamentos suicidas ou tentativa de suicídio (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).

- Rabdomiólise (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas) – é a degradação das fibras musculares que pode causar lesão dos rins. Os sintomas de rabdomiólise são cor anormal da urina (cor castanha), diminuição da produção de urina, fraqueza muscular, dores musculares e sensação dolorosa nos músculos.
- Coma (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas) – um estado de inconsciência com dificuldade de responder ou acordar.
- Reação anafilática (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis) – é uma reação alérgica grave cujos sinais são pieira súbita, dificuldade em respirar, dor no peito, inchaço das pálpebras, face ou lábios, erupção na pele ou comichão (afetando, especialmente, todo o corpo).

### **Outros efeitos indesejáveis:**

#### **Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)**

Confusão, tonturas, visão desfocada, dor de cabeça, movimento rápido dos olhos para trás e para a frente, perda ou diminuição da memória (esquecimento), vômitos, náuseas, fraqueza geral e sonolência.

#### **Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)**

Falta de apetite, ansiedade ou ansiedade agravada, alucinações, incapacidade para adormecer ou para dormir, agitação, desorientação, depressão ou depressão agravada, nervosismo, alterações de humor, alterações do estado mental (pensamento anormal, confusão), paranoia, irritabilidade, confusão agravada, dificuldades de aprendizagem, memória ou pensamento, ausência ou diminuição dos reflexos, problemas de expressão ou compreensão de palavras, articulação deficiente das palavras, dificuldade em falar ou perda da capacidade de falar, lentidão, diminuição do equilíbrio ou coordenação, sensação de ardor, aumento de sensação anormal, nível reduzido de consciência (falta de resposta ou quase inconsciente), sedação, dificuldade de concentração, problemas como o sentido do olfato, sentido do paladar esquisito ou inexistente, tremura, formigueiro, visão dupla, perturbações visuais, intolerância à luz, zumbido nos ouvidos (tinido), tonturas ou sensação de girar, atordoamento ou tonturas ao levantar, tensão arterial baixa, falta de ar, boca seca, dor abdominal, náuseas agravadas, diarreia, prisão de ventre, transpiração, comichão, fraqueza muscular, espasmos musculares, câibras musculares, dores musculares ou articulares, urinar (micção) difícil ou doloroso, dificuldade em iniciar ou controlar a urina (micção), sensação de tremer, quedas, dor ou dor exacerbada, fadiga, sensação de frio, inchaço da face, pernas ou pés, dor no peito, alterações químicas sanguíneas, prostração mental e perda de peso.

#### **Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)**

Infeção da corrente sanguínea (sangue), delírio (sensação de confusão mental), perturbação psicótica (pensamento e percepções anormais), perturbações do pensamento, sonhos anormais, incoerência (incapacidade fazer sentido), perda de consciência, estupor (ausência de resposta/dificuldade em acordar), convulsões (crises convulsivas), trombose, encefalopatia (perturbação cerebral), agressividade, ritmo cardíaco anormal, dificuldade em respirar, indigestão, erupção cutânea, inflamação muscular, dor de costas, contrações musculares súbitas, dor no pescoço, insuficiência renal aguda, medições anormais do traçado cardíaco (ECG), temperatura corporal elevada, dificuldade em andar.

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Prialt

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade refere-se ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 60 dias a 37°C.

De um ponto de vista microbiológico, se o produto for diluído deve ser imediatamente transferido para a bomba de perfusão. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação durante a utilização e as condições anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ultrapassar as 24 horas a uma temperatura de 2 a 8°C, a não ser que a diluição tenha sido feita em condições assépticas controladas e validadas.

Não utilize este medicamento se verificar qualquer descoloração ou turvação ou se se observarem partículas em suspensão.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Prialt

- A substância ativa é a ziconotida.
- Um ml de solução contém 25 microgramas de ziconotida (sob a forma de acetato).
- Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 500 microgramas de ziconotida (sob a forma de acetato).
- Os outros componentes são metionina, cloreto de sódio, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

### Qual o aspeto de Prialt e conteúdo da embalagem

Prialt é uma solução para perfusão (perfusão). A solução é transparente e incolor. Prialt é fornecido em embalagens de um único frasco de 20 ml.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Alemanha

### Fabricante:

HWI development GmbH  
Straßburger Straße 77  
77767 Appenweiler  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:



**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

---

**A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

**Instruções de utilização e manipulação**

Prialt é fornecido como uma solução transparente e incolor em frascos de utilização única. Antes de ser administrado, deve ser inspecionado visualmente para verificar se contém partículas ou sinais de descoloração. A solução não deve ser utilizada se se apresentar descolorada ou turva, ou se se observarem partículas.

Para utilização única. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Se for necessária diluição, Prialt deve ser diluído assepticamente com solução injetável de cloreto de sódio isenta de conservantes a 9 mg/ml (0,9%) antes de ser utilizado. A concentração da solução utilizada na bomba de perfusão não deve ser inferior a 5 µg/ml de ziconotida numa bomba externa e 25 µg/ml numa bomba interna.

Deverão ser adotados procedimentos assépticos rigorosos durante a preparação e a manipulação da solução para perfusão e o reenchimento da bomba. O doente e os profissionais de saúde devem estar familiarizados com a manipulação do sistema de perfusão externo ou interno e devem estar cientes da necessidade de se protegerem de infeções.

É necessário solicitar aos fabricantes instruções específicas para utilização das bombas.

Foi demonstrado que Prialt é química e fisicamente compatível com a bomba Synchromed implantável e com a bomba CADD-Micro externa, aos níveis de concentração indicados acima. Foi demonstrada estabilidade química e física em utilização durante 14 dias a 37 °C na bomba Synchromed, sem que a bomba tivesse sido anteriormente exposta ao medicamento. O enchimento inicial deve portanto ser substituído ao fim de 14 dias.

Prialt revelou-se estável durante 60 dias a 37 °C na bomba Synchromed anteriormente exposta ao medicamento. Foi demonstrada estabilidade durante 21 dias à temperatura ambiente na bomba CADD-Micro.

Os dados técnicos são fornecidos apenas para informação e não devem limitar a escolha do profissional de saúde. Na administração de Prialt devem ser utilizadas bombas com marcação CE equivalentes à bomba Synchromed e à bomba CADD-Micro.

As bombas anteriormente utilizadas para administrar outros medicamentos devem ser lavadas três vezes com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) (isenta de conservantes) antes de serem cheias com ziconotida. A introdução de ar no reservatório ou no cartucho da bomba deve ser minimizada, uma vez que o oxigénio pode degradar a ziconotida.

Antes do início da terapêutica, uma bomba interna deve ser lavada três vezes com 2 ml da solução a 25 µg/ml. A concentração de Prialt numa bomba que nunca tenha sido utilizada pode ser reduzida devido à adsorção nas superfícies do dispositivo e/ou à diluição pelo espaço residual do dispositivo. Por este motivo, após a primeira utilização de Prialt, o reservatório deve ser esvaziado e reenchido ao fim de 14 dias. A partir daí, a bomba deve ser esvaziada e reenchida de 60 em 60 dias.

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Prialt 100 microgramas/ml, solução para perfusão.**

Ziconotida

**Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Prialt e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Prialt
3. Como utilizar Prialt
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Prialt
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Prialt e para que é utilizado**

Prialt contém a substância ativa ziconotida que pertence a um grupo de medicamentos designados por analgésicos. Prialt é utilizado para o tratamento da dor prolongada intensa em adultos que necessitam de um analgésico por injeção intratecal (injeção no espaço que rodeia a medula espinal e o cérebro).

#### **2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Prialt**

##### **Não lhe deve ser administrado Prialt**

- se tem alergia à ziconotida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se lhe estiver a ser administrado um medicamento contra o cancro no espaço em volta da medula espinal.
- se tiver antecedentes de tentativa de suicídio ou ideação suicida com ziconotida.

##### **Advertências e precauções**

Os doentes devem ser submetidos a uma avaliação neuropsiquiátrica antes, depois do início e durante a administração de ziconotida intratecal, e imediatamente caso surjam quaisquer sinais ou sintomas depressivos.

Os cuidadores devem contactar imediatamente um médico se o doente apresentar sintomas de um acontecimento adverso potencialmente fatal.

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Prialt

- presentemente, os efeitos a longo prazo de Prialt não são conhecidos e não foi excluída a possibilidade de efeitos tóxicos sobre a medula espinal. Se for necessário um tratamento prolongado pode ser necessária monitorização (conforme decidido pelo seu médico).
- se lhe estiverem a administrar Prialt através de uma bomba usada fora do seu corpo, é importante que verifique uma vez por dia se há sinais de infeção no ponto onde o tubo entra no seu corpo.
- se observar sinais de infeção em volta do tubo, como, por exemplo, vermelhidão da pele, inchaço, dor ou secreção, deve informar o seu médico imediatamente para ser tratado da infeção.
- se a área em volta do tubo ficar sensível embora sem sinais de infeção, deve consultar o seu médico o mais rapidamente possível uma vez que a sensibilidade pode ser um sinal inicial de infeção.

- se lhe estiver a ser administrado Prialt através de uma bomba usada fora do seu corpo e qualquer parte da tubagem de perfusão se desligar, deve contactar imediatamente o seu médico ou enfermeiro.
- se tiver um destes sintomas: febre alta, dor de cabeça, rigidez do pescoço, cansaço, confusão, sensação de enjoo, vómitos ou crises ocasionais, poderão ser sinais de meningite. Deve informar imediatamente o seu médico se notar algum dos sintomas acima referidos.
- se notar qualquer alteração adversa no seu raciocínio, humor ou memória, informe o seu médico.
- informe o seu médico se estiver a fazer quimioterapia.
- pode ter um nível aumentado de uma enzima chamada creatina-cinase no sangue e embora esta não cause geralmente sintomas ou problemas, é provável que o seu médico queira monitorizar o seu nível. Além disso, também pode ter ocasionalmente problemas musculares. Neste caso, deve informar imediatamente o seu médico, porque este pode decidir parar o seu tratamento com Prialt.
- Deve informar imediatamente o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes sintomas depois de lhe ter sido administrado o tratamento: respiração sibilante súbita, dificuldade em respirar, dor no peito, inchaço das pálpebras, face ou lábios, erupção cutânea ou comichão (afetando especialmente todo o corpo). Podem ser sinais de uma reação alérgica grave.
- em doentes que sofrem de dor intensa de longa duração, existe uma probabilidade mais elevada de suicídio e de tentativa de suicídio do que na população em geral. Prialt também pode causar ou agravar uma depressão em pessoas que já são suscetíveis. Se se sentir deprimido ou se tiver antecedentes de depressão, queira informar o seu profissional de saúde antes de lhe iniciarem a administração de Prialt. Se sentir um agravamento da sua depressão depois de iniciar Prialt ou se tiver quaisquer outros sintomas que afetem o seu estado de humor, queira informar o seu profissional de saúde.
- pode sentir sonolência ou pode não estar totalmente consciente do que o rodeia enquanto lhe está a ser administrado o tratamento. Se tal ocorrer, deve informar imediatamente o seu médico, porque este pode decidir parar o seu tratamento com Prialt.

### **Crianças e adolescentes**

Prialt não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes.

### **Outros medicamentos e Prialt**

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos (por exemplo, baclofeno utilizado para tratar a espasticidade muscular, clonidina utilizada para tratar a tensão arterial elevada, bupivacaína utilizada para anestesia local, morfina utilizada para a dor, propofol utilizado para anestesia geral, ou qualquer medicamento que seja administrado por injeção intratecal (injeção no espaço que rodeia a espinal medula e o cérebro)). É possível que sinta sonolência se tomar Prialt com alguns outros medicamentos utilizados para tratar a dor.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Prialt não é recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Foi referido que a utilização de Prialt provoca confusão e sonolência. Consulte o seu médico antes de conduzir ou utilizar máquinas.

### **Prialt contém sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose intratecal máxima recomendada (21,6 microgramas por dia), ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### 3. Como utilizar Prialt

O seu tratamento com Prialt será gerido por um médico com experiência na administração de medicamentos no espaço em volta da espinal medula e na utilização de bombas de perfusão internas e externas.

A dose inicial recomendada é de *não mais de* 2,4 microgramas por dia. O seu médico poderá ajustar a dose de Prialt muito lentamente, de acordo com a gravidade da dor, adicionando não mais de 2,4 microgramas/dia. A dose máxima é de 21,6 microgramas/dia. No início do seu tratamento, o médico pode aumentar a sua dose a cada 1 a 2 dias ou mais. Em caso de necessidade, pode reduzir-se a dose ou parar-se a injeção se os efeitos indesejáveis forem demasiado grandes.

Prialt é administrado como uma injeção contínua muito lenta no espaço que rodeia a medula espinal (via intratecal). O medicamento será administrado de forma contínua a partir de uma bomba implantada na parede abdominal ou colocada externamente numa bolsa com cinto. O seu médico discutirá consigo o tipo de bomba mais adequado para si e quando terá de encher novamente a sua bomba.

O alívio da dor pode ser conseguido através de um processo gradual, ajustando a dose de Prialt muito lentamente. Se achar que ainda tem muitas dores enquanto está a receber o Prialt, ou que os efeitos indesejáveis são muito grandes, fale com o seu médico.

Antes de lhe receitar Prialt, o seu médico pode decidir de, lentamente, deixar de lhe administrar opiáceos (outros tipos de medicamentos que são utilizados para tratar a dor) na sua medula espinal substituindo-os por medicamentos alternativos de combate à dor.

#### **Se receber mais Prialt do que deveria**

Se lhe for administrado mais Prialt do que o seu médico pretendia, pode sentir-se indisposto com sinais como, por exemplo, confusão, problemas com a fala, dificuldade em encontrar palavras, tremura excessiva, atordoamento, sonolência excessiva, sensação de enjoo ou vómitos. Se tal acontecer, consulte imediatamente o seu médico ou hospital.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode ter efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

#### **Efeitos indesejáveis graves**

Deve informar imediatamente o seu médico se detetar estes efeitos indesejáveis graves porque pode necessitar de tratamento médico urgente.

- Meningite (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas) – é a inflamação do revestimento do cérebro e da medula espinal geralmente causada por uma infeção. Os sintomas de meningite são dores de cabeça, rigidez do pescoço, aversão a luzes intensas, febre, vómitos, confusão e sonolência).
- Convulsões (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas) – convulsões (crises convulsivas) é uma situação em que o corpo de uma pessoa treme rapidamente e sem controlo. Durante uma convulsão, os músculos da pessoa contraem-se e relaxam repetidas vezes e a pessoa pode perder a consciência.
- Pensamentos suicidas ou tentativa de suicídio (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).

- Rabdomiólise (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas) – é a degradação das fibras musculares que pode causar lesão dos rins. Os sintomas de rabdomiólise são cor anormal da urina (cor castanha), diminuição da produção de urina, fraqueza muscular, dores musculares e sensação dolorosa nos músculos.
- Coma (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas) – um estado de inconsciência com dificuldade de responder ou acordar.
- Reação anafilática (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis) – é uma reação alérgica grave cujos sinais são pieira súbita, dificuldade em respirar, dor no peito, inchaço das pálpebras, face ou lábios, erupção na pele ou comichão (afetando, especialmente, todo o corpo).

### **Outros efeitos indesejáveis:**

#### **Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)**

Confusão, tonturas, visão desfocada, dor de cabeça, movimento rápido dos olhos para trás e para a frente, perda ou diminuição da memória (esquecimento), vômitos, náuseas, fraqueza geral e sonolência.

#### **Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)**

Falta de apetite, ansiedade ou ansiedade agravada, alucinações, incapacidade para adormecer ou para dormir, agitação, desorientação, depressão ou depressão agravada, nervosismo, alterações de humor, alterações do estado mental (pensamento anormal, confusão), paranoia, irritabilidade, confusão agravada, dificuldades de aprendizagem, memória ou pensamento, ausência ou diminuição dos reflexos, problemas de expressão ou compreensão de palavras, articulação deficiente das palavras, dificuldade em falar ou perda da capacidade de falar, lentidão, diminuição do equilíbrio ou coordenação, sensação de ardor, aumento de sensação anormal, nível reduzido de consciência (falta de resposta ou quase inconsciente), sedação, dificuldade de concentração, problemas como o sentido do olfato, sentido do paladar esquisito ou inexistente, tremura, formigueiro, visão dupla, perturbações visuais, intolerância à luz, zumbido nos ouvidos (tinido), tonturas ou sensação de girar, atordoamento ou tonturas ao levantar, tensão arterial baixa, falta de ar, boca seca, dor abdominal, náuseas agravadas, diarreia, prisão de ventre, transpiração, comichão, fraqueza muscular, espasmos musculares, câibras musculares, dores musculares ou articulares, urinar (micção) difícil ou doloroso, dificuldade em iniciar ou controlar a urina (micção), sensação de tremer, quedas, dor ou dor exacerbada, fadiga, sensação de frio, inchaço da face, pernas ou pés, dor no peito, alterações químicas sanguíneas, prostração mental e perda de peso.

#### **Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)**

Infeção da corrente sanguínea (sangue), delírio (sensação de confusão mental), perturbação psicótica (pensamento e percepções anormais), perturbações do pensamento, sonhos anormais, incoerência (incapacidade fazer sentido), perda de consciência, estupor (ausência de resposta/dificuldade em acordar), convulsões (crises convulsivas), trombose, encefalopatia (perturbação cerebral), agressividade, ritmo cardíaco anormal, dificuldade em respirar, indigestão, erupção cutânea, inflamação muscular, dor de costas, contrações musculares súbitas, dor no pescoço, insuficiência renal aguda, medições anormais do traçado cardíaco (ECG), temperatura corporal elevada, dificuldade em andar.

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Prialt

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade refere-se ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 60 dias a 37°C.

De um ponto de vista microbiológico, se o produto for diluído deve ser imediatamente transferido para a bomba de perfusão. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação durante a utilização e as condições anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ultrapassar as 24 horas a uma temperatura de 2 a 8°C, a não ser que a diluição tenha sido feita em condições assépticas controladas e validadas.

Não utilize este medicamento se verificar qualquer descoloração ou turvação ou se se observarem partículas em suspensão.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Prialt

- A substância ativa é a ziconotida.
- Um ml de solução contém 100 microgramas de ziconotida (sob a forma de acetato).
- Cada frasco para injetáveis de 1 ml contém 100 microgramas; cada frasco para injetáveis de 2 ml contém 200 microgramas; cada frasco para injetáveis de 5 ml contém 500 microgramas.
- Os outros componentes (excipientes) são metionina, cloreto de sódio, água para injetáveis, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

### Qual o aspeto de Prialt e conteúdo da embalagem

Prialt é uma solução para perfusão (perfusão). A solução é transparente e incolor. O Prialt é fornecido em embalagens contendo um único frasco de 1 ml, 2 ml ou 5 ml. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Alemanha

### Fabricante:

HWI development GmbH  
Straßburger Straße 77  
77767 Appenweier  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:



**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

---

**A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

**Instruções de utilização e manipulação**

Prialt é fornecido como uma solução transparente e incolor em frascos de utilização única. Antes de ser administrado, deve ser inspecionado visualmente para verificar se contém partículas ou sinais de descoloração. A solução não deve ser utilizada se se apresentar descolorada ou turva, ou se se observarem partículas.

Para utilização única. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Se for necessária diluição, Prialt deve ser diluído assepticamente com solução injetável de cloreto de sódio isenta de conservantes a 9 mg/ml (0,9%) antes de ser utilizado. A concentração da solução utilizada na bomba de perfusão não deve ser inferior a 5 µg/ml de ziconotida numa bomba externa e 25 µg/ml numa bomba interna.

Deverão ser adotados procedimentos assépticos rigorosos durante a preparação e a manipulação da solução para perfusão e o reenchimento da bomba. O doente e os profissionais de saúde devem estar familiarizados com a manipulação do sistema de perfusão externo ou interno e devem estar cientes da necessidade de se protegerem de infeções.

É necessário solicitar aos fabricantes instruções específicas para utilização das bombas.

Foi demonstrado que Prialt é química e fisicamente compatível com a bomba Synchroned implantável e com a bomba CADD-Micro externa, aos níveis de concentração indicados acima. Foi demonstrada estabilidade química e física em utilização durante 14 dias a 37 °C na bomba Synchroned, sem que a bomba tivesse sido anteriormente exposta ao medicamento. O enchimento inicial deve portanto ser substituído ao fim de 14 dias.

Prialt revelou-se estável durante 60 dias a 37 °C na bomba Synchroned anteriormente exposta ao medicamento. Foi demonstrada estabilidade durante 21 dias à temperatura ambiente na bomba CADD-Micro.

Os dados técnicos são fornecidos apenas para informação e não devem limitar a escolha do profissional de saúde. Na administração de Prialt devem ser utilizadas bombas com marcação CE equivalentes à bomba Synchroned e à bomba CADD-Micro.

As bombas anteriormente utilizadas para administrar outros medicamentos devem ser lavadas três vezes com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) (isenta de conservantes) antes de serem cheias com ziconotida. A introdução de ar no reservatório ou no cartucho da bomba deve ser minimizada, uma vez que o oxigénio pode degradar a ziconotida.

Antes do início da terapêutica, uma bomba interna deve ser lavada três vezes com 2 ml da solução a 25 µg/ml. A concentração de Prialt numa bomba que nunca tenha sido utilizada pode ser reduzida devido à adsorção nas superfícies do dispositivo e/ou à diluição pelo espaço residual do dispositivo. Por este motivo, após a primeira utilização de Prialt, o reservatório deve ser esvaziado e reenchido ao fim de 14 dias. A partir daí, a bomba deve ser esvaziada e reenchida de 60 em 60 dias.