

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Prialt 25 micrograme/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml soluție conține ziconotidă (sub formă de acetat) 25 µg.

Fiecare flacon de 20 ml conține 500 µg ziconotidă (sub formă de acetat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă (perfuzie).

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ziconotida este indicată pentru tratamentul durerii cronice severe la adulții care necesită analgezie intratecală (IT).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu ziconotidă trebuie să fie inițiat și condus numai de către medici cu experiență în administrarea intratecală (IT) a medicamentelor.

Doze

Adulți (inclusiv vârstnicii cu vârstă ≥ 65 ani)

Regimul de dozare al ziconotidei trebuie să fie inițiat cu doza de 2,4 µg/zi și adaptat pentru fiecare pacient în parte, în funcție de răspunsul pacientului la analgezie și de reacțiile adverse apărute. Creșterea dozei trebuie să se facă în trepte $\leq 2,4$ µg/zi, până la o doză maximă de 21,6 µg/ zi. Intervalul minim între creșterile de doză este de 24 de ore; din motive de securitate, intervalul recomandat este de cel puțin 48 de ore. Dacă este necesar, doza poate fi scăzută oricât de mult (incluzând oprirea perfuziei), pentru a permite tratarea reacțiilor adverse. Aproximativ 75% dintre pacienții care răspund satisfăcător la tratament au nevoie de o doză $\leq 9,6$ µg/zi.

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii la pacienți cu insuficiență renală. Administrarea ziconotidei la pacienți cu insuficiență renală trebuie să se facă cu precauție.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii la pacienți cu insuficiență hepatică. Administrarea ziconotidei la pacienți cu insuficiență hepatică trebuie să se facă cu precauție.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ziconotidei la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite.

Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Intratecală.

Administrarea ziconotidei se face în perfuzie continuă printr-un cateter intratecal, utilizând o pompă mecanică de perfuzie, externă sau implantată intern, capabilă să livreze cu precizie volumul de perfuzie cerut. Deoarece riscul apariției meningitei secundare cateterizării prelungite a spațiului intratecal este mai mare în cazul utilizării unui sistem de perfuzie cu cateter extern, pentru administrarea ziconotidei pe perioade lungi se recomandă utilizarea sistemelor interne (vezi pct. 4.4). Sistemul de cateterizare extern trebuie utilizat numai dacă nu poate fi implantat un sistem intern.

Atunci când sunt necesare doze mici de ziconotidă, de exemplu la inițierea adaptării dozei, aceasta trebuie diluată înainte de utilizare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) fără conservanți.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Asociere cu chimioterapia IT (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea de lungă durată

Cu toate că ziconotida a fost studiată în cadrul unor studii pe termen lung, cu obiective de eficacitate și siguranță, desfășurate în regim deschis, nu au fost efectuate studii controlate cu o durată mai mare de 3 săptămâni (vezi pct. 5.1). Posibilele efecte toxice locale apărute pe termen lung asupra măduvei spinării nu au fost excluse, iar datele preclinice în această privință sunt limitate (vezi pct. 5.3). De aceea, este necesară o atitudine precaută în cazul tratamentului pe termen lung.

Riscul de infecție

Administrarea medicamentelor pe calea intratecală (IT) comportă riscul apariției unor infecții potențial grave, precum meningita, care pot pune în pericol viața. Meningita datorată pătrunderii microorganismelor pe canalul cateterului sau contaminării accidentale a sistemului de perfuzie reprezintă o complicație cunoscută a administrării de medicamente pe cale intratecală, în special în cazul utilizării de sisteme externe.

Pacienții și medicii trebuie să fie vigilenți cu privire la semnele și simptomele tipice de meningită.

Poziția optimă de plasare intratecală a vârfului cateterului nu a fost stabilită. O plasare joasă a vârfului cateterului, de exemplu la nivel lombar, poate reduce incidența reacțiilor adverse neurologice legate de ziconotidă. De aceea, poziția de plasare a vârfului cateterului trebuie aleasă cu atenție astfel încât să permită un acces adecvat la segmentele nociceptive medulare, minimizând în același timp concentrațiile de medicament la nivel cerebral.

Numai un număr mic de pacienți au primit chimioterapie sistemică și ziconotidă cu administrare IT. Administrarea ziconotidei la pacienți care primesc chimioterapie sistemică trebuie să se facă cu precauție (vezi pct. 4.5).

Creșteri ale creatin kinazei

Creșterile valorilor plasmatiche de creatin kinază, care sunt de obicei asimptomatice, sunt frecvente în rândul pacienților care primesc ziconotidă pe cale intratecală. Creșterea progresivă a valorilor plasmatiche de creatin kinază este rară. Cu toate acestea, se recomandă monitorizarea creatin kinazei. În cazul unei creșteri progresive sau a unei creșteri semnificative din punct de vedere clinic asociate cu semne clinice de miopatie sau rabdomioliză, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu ziconotidă.

Reacții de hipersensibilizare

Nu au fost observate reacții de hipersensibilizare, inclusiv anafilaxie, în cadrul studiilor clinice, iar gradul de imunogenitate al ziconotidei administrate pe cale intratecală pare să fie mic. Cu toate acestea, potențialul de reacții alergice severe nu poate fi exclus și au fost primite raportări spontane de reacții anafilactice.

Reacții adverse de tip cognitiv și neuropsihic

Reacțiile adverse de ordin cognitiv și neuropsihic, în special confuzia, sunt frecvente în rândul pacienților tratați cu ziconotidă. Afectarea cognitivă intervine, de obicei, după câteva săptămâni de tratament. La pacienții tratați cu ziconotidă au fost raportate episoade de tulburări psihice acute, precum halucinații, reacții paranoide, ostilitate, agresivitate, delir, psihoză și reacții maniacale. Doza de ziconotidă trebuie redusă sau administrarea întreruptă în cazul în care intervin semne și simptome de afectare cognitivă sau de reacții adverse neuropsihice, dar pe de altă parte trebuie luate în considerare și alte cauze adiacente. Efectele cognitive ale ziconotidei sunt, de obicei, reversibile în decurs de 1-4 săptămâni după întreruperea administrării medicamentului, dar ele pot persista în unele cazuri. Se recomandă ca pacienții să fie evaluați din punct de vedere neuropsihiatric înainte și după începerea administrării intratecale a ziconotidei.

La pacienții cu durere severă cronică există o incidență mai mare a suicidului și a tentativei de suicid decât în populația generală. Ziconotida poate determina sau agrava depresia cu risc suicidar la pacienții susceptibili.

Deprimarea sistemului nervos central (SNC)

Pacienții au prezentat o diminuare a nivelului de conștiență în timpul administrării de ziconotidă. De obicei, pacienții rămân conștienți și nu se produce depresie respiratorie. Reacția poate fi auto-limitativă, dar administrarea ziconotidei trebuie întreruptă până la rezolvarea ei. Nu se recomandă reintroducerea tratamentului cu ziconotidă la acești pacienți. Trebuie, de asemenea, luată în considerare întreruperea tratamentului concomitent cu medicamente cu efect depresor asupra SNC, care ar putea contribui la reducerea nivelului de excitație.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În cazul ziconotidei nu au fost efectuate studii clinice specifice referitoare la interacțiunea medicamentoasă. Cu toate acestea, concentrațiile plasmatiche scăzute ale ziconotidei, metabolizarea prin intermediul peptidazelor ubicuitare și nivelul relativ scăzut de legare de proteinele plasmatiche (vezi pct. 5.2) fac improbabile interacțiunile pe baze metabolice sau cele prin mecanismul dislocării de pe proteinele plasmatiche, între ziconotidă și alte medicamente.

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la interacțiunea între chimioterapia administrată IT și ziconotida administrată IT. Administrarea ziconotidei în asociere cu chimioterapia IT este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Numai un număr mic de pacienți au primit chimioterapie sistemică și ziconotidă cu administrare IT. Administrarea ziconotidei la pacienți care primesc chimioterapie sistemică trebuie să se facă cu precauție (vezi pct. 4.4).

Nu este de așteptat ca medicamentele care afectează peptidazele/proteazele specifice să aibă un impact asupra concentrației plasmatice de ziconotidă. Pe baza investigațiilor clinice foarte limitate disponibile, nici inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (de exemplu, benazepril, lisinopril și moexipril) nici inhibitorii proteazei HIV (de exemplu, ritonavir, saquinavir, indinavir) nu au un efect imediat aparent asupra concentrației plasmatice de ziconotidă.

Ziconotida nu interacționează cu receptorii opioizi. În cazul întreruperii administrării opiaceelor la inițierea tratamentului cu ziconotidă, întreruperea administrării acestora trebuie să fie treptată. La pacienții la care se întrerupe administrarea IT de opiacee, perfuzia IT cu opiacee trebuie redusă treptat pe durata a câteva săptămâni și înlocuită cu o doză echivalentă din punct de vedere farmacologic de opiacee orale. Adăugarea de ziconotidă IT la morfina administrată IT în doze stabile (vezi pct. 5.1) este posibilă, dar solicită o atenție deosebită, deoarece în cadrul studiului 202 a fost observată o rată înaltă a reacțiilor adverse neuropsihice (confuzie/anomalii de gândire, reacții paranoide și halucinații, precum și anomalii de mers), unele dintre ele severe, în ciuda dozei mici de ziconotidă utilizată. În cazul adăugării de ziconotidă IT la morfina IT au fost observate, de asemenea, vărsături, anorexie și edem periferic. Adăugarea de morfina IT la ziconotidă IT administrată în doze stabile este mai bine tolerată (au fost raportate cazuri de prurit) (vezi pct. 5.1).

A fost observată o creștere a incidenței somnolenței în cazul utilizării concomitente a ziconotidei cu baclofenul, clonidina, bupivacaina sau propofolul administrate sistemic, prin urmare, în prezent, utilizarea simultană cu acestea este descurajată.

Nu sunt disponibile date referitoare la utilizarea concomitentă a agoniștilor parțiali ai opioizilor (de exemplu, buprenorfina) cu ziconotidă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea ziconotidei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ziconotida nu este recomandată în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ziconotida/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu ziconotidă având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii specifice cu ziconotida la om pentru a evalua efectele asupra fertilității. Într-un studiu privind fertilitatea la șobolani masculi și femele nu s-au observat efecte la masculi, în timp ce la femele s-au observat scăderi ale numărului de corpi galbeni, ale locurilor de implantare și ale numărului de embrioni vii (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ziconotida are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Ziconotida poate determina confuzie, somnolență și alte reacții adverse neurologice, de aceea pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje dacă apar astfel de reacții.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Siguranța administrării ziconotidei în perfuzie intratecală continuă a fost evaluată la mai mult de 1.400 de pacienți participanți la studiile clinice axate pe durerea acută și cronică. Durata tratamentului a fost variabilă, de la o perfuzie in-bolus cu durata de o oră până la utilizarea continuă pe durata a mai mult de 6 ani. Valoarea mediană a timpului de expunere a fost de 43 de zile. Viteza perfuziei a variat în intervalul 0,03 - 912 $\mu\text{g}/\text{zi}$, cu o valoare mediană finală a vitezei de perfuzie de 7,2 $\mu\text{g}/\text{zi}$.

În cadrul studiilor clinice, 88% dintre pacienți au prezentat reacții adverse. Cele mai frecvente reacții adverse raportate în cadrul studiilor clinice pe termen lung au fost amețeli (42%), greață (30%), nistagmus (23%), stare de confuzie (25%), anomalii de mers (16%), deficit de memorie (13%), vedere încețoșată (14%), cefalee (12%), astenie (13%), vărsături (11%) și somnolență (10%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate și au dispărut în timp.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Dacă nu se specifică altfel, tabelul prezintă ratele de incidență a reacțiilor adverse raportate în cadrul studiilor clinice pe durata cărora ziconotida a fost administrată IT (expunere pe termen scurt și pe termen lung). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate mai jos în ordinea descrescătoare a frecvenței.

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări			sepsis, meningită	
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacție anafilactică ^a
Tulburări metabolice și de nutriție		scăderea apetitului alimentar, anorexie		
Tulburări psihice	stare de confuzie	anxietate, halucinații auditive, insomnie, agitație, dezorientare, halucinații, halucinații vizuale, depresie, paranoia, iritabilitate, agravarea depresiei, nervozitate, labilitate afectivă, schimbări ale statusului mental, agravarea anxietății, agravarea confuziei	delir, tulburări psihotice, ideatie suicidală, tentative de suicid, blocaj de gândire, vise anormale, agresivitate	

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	amețeli, nistagmus, deficit de memorie, cefalee, somnolență	disartrie, amnezie, disgeuzie, tremor, tulburări de echilibru, ataxie, afazie, senzație de arsură, sedare, parestezie, hipoestezie, tulburări de atenție, tulburări de vorbire, areflexie, anomalii de coordonare, amețeli posturale, tulburări cognitive, hiperestezie, hiporeflexie, ageuzie, diminuarea nivelului de conștiință, disestezie, parosmie, deficit mental	incoerență, pierderea conștiinței, comă, stupoare, convulsii, accident vascular cerebral, encefalopatie	
Tulburări oculare	vedere încețoșată	diplopie, tulburări vizuale, fotofobie		
Tulburări acustice și vestibulare		vertij, acufene		
Tulburări cardiace			fibrilație atrială	
Tulburări vasculare		hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		dispnee	detresă respiratorie	
Tulburări gastro-intestinale	greață, vărsături	diaree, xerostomie, constipație, agravarea senzației de greață, durere în etajul superior abdominal	dispepsie	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		prurit, diaforeză	erupții cutanate	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		dureri ale membrelor, mialgie, spasme musculare, crampe musculare, slăbiciune musculară, artralgie, edem periferic	rabdomioliză, miozită, dorsalgii, convulsii musculare, dureri cervicale	
Tulburări renale și ale căilor urinare		retenție urinară, micțiuni dificile, disurie, incontinență urinară	insuficiență renală acută	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	anomalii de mers, astenie	fatigabilitate, pirexie, letargie, edem periferic, frisoane, cădere, dureri toracice, senzație de frig, durere, nervozitate excesivă, exacerbarea durerii	dificultăți de mers	

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice		creșterea valorilor concentrației creatin-fosfokinazei sanguine, scăderea greutateii corporale	anomalii electrocardiografice, creșterea valorilor concentrației aspartat-aminotransferazei și creatin-fosfokinazei MM sanguine, creșterea temperaturii corporale	

a. Din raportarea spontană

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Meningită

Administrarea intratecală a medicamentelor determină riscul apariției unor infecții potențial grave, cum este meningita, care pot pune viața în pericol. Pacienții și medicii trebuie să fie vigilenți pentru a detecta apariția simptomelor și semnelor tipice de meningită (vezi pct. 4.4).

Creșterile concentrației plasmatice a creatin-fosfokinazei

Creșterile concentrației plasmatice a creatin-fosfokinazei au fost de obicei asimptomatice. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice a creatin-fosfokinazei. În cazul unei creșteri progresive sau a unei creșteri semnificative din punct de vedere clinic asociate cu semne clinice de miopatie sau rabdomioliză, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu ziconotidă (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse la nivelul SNC

Reacțiile adverse cognitive și neuropsihice sunt frecvente la pacienții tratați cu ziconotidă. Afectarea cognitivă intervine, de obicei, după câteva săptămâni de tratament. La pacienții tratați cu ziconotidă au fost raportate episoade de tulburări psihice acute, cum sunt halucinațiile, reacțiile paranoide, ostilitatea, agresivitatea, delirul, psihoza și reacțiile maniacale. Doza de ziconotidă trebuie redusă sau administrarea întreruptă în cazul în care intervin semne sau simptome de afectare cognitivă sau de reacții adverse neuropsihice, dar trebuie luate în considerare și alte cauze adiacente. Efectele cognitive ale ziconotidei sunt, de obicei, reversibile în decurs de 1 – 4 săptămâni după întreruperea administrării medicamentului, dar ele pot persista în unele cazuri. Se recomandă ca pacienții să fie evaluați din punct de vedere neuropsihiatric înainte și după începerea administrării intratecale a ziconotidei. (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor cu ziconotidă în perfuzie intravenoasă, la voluntari sănătoși de sex masculin s-a administrat ziconotidă într-o doză de cel mult 70.000 $\mu\text{g}/\text{zi}$, echivalentul a de 3.200 de ori doza zilnică maximă recomandată pentru perfuzia intratecală. Hipotensiunea arterială posturală a fost observată la aproape toți subiecții care au primit doze mari de ziconotidă pe cale intravenoasă.

Doza intratecală maximă recomandată este de 21,6 $\mu\text{g}/\text{zi}$. Doza-țintă maximală pentru administrarea intratecală a ziconotidei în cadrul studiilor clinice a fost de 912 $\mu\text{g}/\text{zi}$, în urma ajustării crescătoare pe o perioadă de 7 zile.

Simptome

În cadrul unui studiu clinic, un pacient de sex masculin, cu cancer, i s-a administrat accidental un supradozaj de ziconotidă de 744 μg pe o perioadă de 24 de ore (31 $\mu\text{g}/\text{oră}$), și a reluat tratamentul cu doza corespunzătoare după ce a prezentat o reducere de la 82 la 2,5 mm a scorului la Scala vizuală analogă a intensității durerii (SVAID). La unii pacienți care au primit doze intratecale mai mari decât doza maximă recomandată au fost observate efecte farmacologice exacerbate ca de exemplu ataxie, nistagmus, amețeli, stupoare, scăderea nivelului de conștiență, spasme musculare, stare de confuzie, sedare, hipotensiune arterială, afazie, tulburări de vorbire, greață și vărsături. Nu au existat semne de deprimare respiratorie. Majoritatea pacienților ținuti sub observație și-au revenit în decurs de 24 de ore de la întreruperea administrării medicamentului.

Tratament

La pacienții cărora li s-a administrat un supradozaj, măsurile medicale generale de susținere trebuie să fie administrate până la dispariția efectelor farmacologice exacerbate ale medicamentului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analgezice, alte analgezice și antipiretice, codul ATC: N02BG08.

Mecanism de acțiune

Ziconotida este un analog de sinteză al unei ω -conoptide, MVIIA, care se găsește în veninul speciei *Conus magus* de melci marini. Este un blocant al canalelor de calciu de tip N (BCCN). Canalele de calciu de tip N reglează eliberarea neurotransmițătorilor în populațiile neuronale specifice care sunt responsabile de procesarea durerii la nivel spinal. Acționând asupra acestor canale de calciu de tip N, ziconotida inhibă curenții de calciu voltaj-dependenți din căile aferente nociceptive primare care se termină în straturile superficiale ale cornului dorsal al măduvei spinării. Aceasta conduce la inhibarea eliberării de neurotransmițători (inclusiv substanța P) la acest nivel, și implicit la inhibarea semnalelor dureroase la nivel medular.

Efecte farmacodinamice

Cu toate că, la 1 oră după administrarea IT au fost observate relații semnificative din punct de vedere statistic și o bună corelație între parametrii concentrației de ziconotidă (ASC, C_{max}) la nivelul lichidului cefalorahidian (LCR) și rezultatele măsurătorilor răspunsului clinic, nu au fost identificate încă relații bine definite de tipul doză-concentrație-răspuns. Mulți dintre pacienții responsivi au atins un nivel al analgeziei apropiat de cel maximal în decurs de câteva ore după administrarea unei doze corespunzătoare. Cu toate acestea, apariția efectelor maxime poate fi întârziată cu aproximativ 24 de ore la unii pacienți. Dată fiind apariția la doze similare a analgeziei și a reacțiilor adverse, intervalul recomandat între creșterile de doză este de cel puțin 48 de ore. Dacă este necesar, doza poate fi scăzută oricât de mult (incluzând oprirea perfuziei), pentru a permite tratarea reacțiilor adverse.

Reacțiile adverse la nivelul sistemului nervos, în principal amețelile, greața și anomaliile de mers par să se coreleze cu concentrația de ziconotidă la nivelul LCR, cu toate că o relație definitivă nu a putut fi stabilită în acest sens.

Concentrația plasmatică atinsă în timpul perfuziei IT este redusă, datorită vitezelor mici de perfuzie recomandate și a clearance-ului plasmatic relativ rapid (vezi pct. 5.2). Prin urmare, efectele farmacologice legate de expunerea sistemică ar trebui să fie minime.

Valoarea mediană a dozei la care se obține răspunsul este de 6,0 μg/zi, și aproximativ 75% dintre pacienții responsivi au nevoie de o doză ≤ 9,6 μg/ zi. Pentru a limita incidența reacțiilor adverse severe, se recomandă un nivel maxim al dozei de 21,6 μg/zi. Cu toate acestea, s-a observat faptul că acei pacienți care tolerează doze de 21,6 μg/zi, obținute printr-un proces lent de creștere a dozei desfășurat pe o perioadă de 3 până la 4 săptămâni, tolerează, în general, și doze mai mari, de până la 48,0 μg/ zi.

Nu există dovezi care să indice dezvoltarea unei toleranțe farmacologice la pacienții tratați cu ziconotidă. Totuși, luând în considerare datele limitate existente, dezvoltarea toleranței nu poate fi exclusă. În cazul în care doza necesară de ziconotidă este în continuă creștere, fără a fi însoțită de o creștere a beneficiilor sau a reacțiilor adverse, trebuie luată în considerare verificarea permeabilității cateterului intratecal.

Schemele de tratament alternative, inclusiv inițierea administrării cu doze mai mici de ziconotidă și administrarea în bolus, au fost explorate în cadrul unui număr limitat de studii disponibile în literatura de specialitate.

S-a demonstrat că utilizarea de doze mai mici prin administrarea continuă atinge nivelul de eficacitate, cu mai puține reacții adverse.

Studiile cu administrare în bolus sugerează faptul că administrarea în bolus a dozei poate fi utilă în identificarea pacienților care ar putea beneficia de utilizarea pe termen lung a ziconotidei; cu toate acestea, poate duce la mai multe reacții adverse decât administrarea prin perfuzie continuă.

Aceste studii sugerează faptul că aceste metode alternative de administrare a ziconotidei ar putea reprezenta o posibilitate; cu toate acestea, din cauza numărului limitat de pacienți, respectivele rezultate sunt neconcludente și, în prezent, sunt disponibile dovezi insuficiente pentru a formula recomandări sigure cu privire la astfel de scheme de tratament alternative.

Eficacitate și siguranță clinică

Au fost întreprinse trei studii clinice controlate față de placebo privind ziconotida cu administrare IT.

Două studii pe termen scurt, 95-001 (durere malignă) și 96-002 (durere non-malignă), cuprinzând 366 de pacienți, au demonstrat eficacitatea ziconotidei administrată IT în tratarea durerii cronice severe, utilizând drept criteriu principal de evaluare a eficacității modificarea procentuală a scorului la Scala vizuală analogă a intensității durerii (SVAID). Aceste studii au avut o durată scurtă, de 5 și respectiv 6 zile, și au utilizat un regim mai rapid de creștere a dozei și doze mai mari decât cele recomandate la pct. 4.2.

Rezultatele referitoare la eficacitate din studiul 95-001

Parametru	Repartizarea inițială pe loturi de tratament		valoarea p
	Ziconotidă (n = 71)	Placebo (n = 40)	
Valoarea medie a scorului SVAID la începutul studiului, în mm (DS)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	–
Valoarea medie a scorului SVAID la finalul perioadei inițiale de ajustare, în mm (DS)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	–
Îmbunătățirea procentuală a scorului SVAID la finalul perioadei inițiale de ajustare (DS)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Respondent ^a n (%)	34 (47,9%)	7 (17,5%)	0,001
Doza la finalul perioadei de ajustare (μg/h)			
Valoare medie	0,91		
Valoare mediană	0,60		
Interval	0,074 – 9,36		

^aRespondenții au fost definiți ca acei pacienți care 1) au prezentat o scădere $\geq 30\%$ a scorului SVAID față de începutul studiului; 2) au prezentat o nevoie stabilă sau în scădere de medicație analgezică concomitentă cu opioide; și 3) dacă au primit opioide, nu au avut nevoie de o schimbare a tipului de opioid față de tratamentul primit înainte de perfuzie.

DS – Deviația standard

Rezultatele referitoare la eficacitate din studiul 96-002

Parametru	Repartizarea inițială pe loturi de tratament		valoarea p
	Ziconotidă (n = 169) ^b	Placebo (n = 86)	
Valoarea medie a scorului SVAID la începutul studiului, în mm (DS)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	–
Valoare SVAID la finalul perioadei inițiale de ajustare, în mm (DS)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	–
Îmbunătățirea procentuală a scorului SVAID la finalul perioadei inițiale de ajustare (DS)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Respondent ^a n (%)	57 (33,7%)	11 (12,8%)	< 0,001
Doza la finalul perioadei de ajustare (μg/h)			
Valoare medie	1,02		
Valoare mediană	0,50		
Interval	0,019 – 9,60		

^aRespondenții au fost definiți ca acei pacienți care 1) au prezentat o scădere $\geq 30\%$ a scorului SVAID față de începutul studiului; 2) au prezentat o nevoie stabilă sau în scădere de medicație analgezică concomitentă cu opioide; și 3) dacă au primit opioide, nu au avut nevoie de o schimbare a tipului de opioid față de tratamentul primit înainte de perfuzie.

^b164 de pacienți au furnizat scoruri SVAID pentru ziconotidă, la finalul perioadei de ajustare.

DS – Deviația standard

În cadrul studiilor 95-001 (durere malignă) și 96-002 (durere non-malignă), etiologia durerii a fost variată și a inclus durerea osoasă (n = 38), în cea mai mare parte datorată metastazelor osoase (n = 34), mielopatia (n = 38), pentru care jumătate din cazuri aveau traumatisme ale coloanei vertebrale cu paralizie (n = 19), neuropatia (n = 79), radiculopatia (n = 24), durerea spinală (n = 91) în cele mai multe cazuri datorată intervențiilor chirurgicale eșuate pe coloana vertebrală (n = 82), și alte etiologii (n = 82). Unii pacienți au prezentat mai multe cauze ale durerii. Eficacitatea ziconotidei administrată IT a fost evidentă în toate grupurile.

Studiul 301 (n = 220) a avut o durată mai lungă (21 de zile), a implicat un regim mai precaut de creștere a dozelor și doze mai mici de ziconotidă administrată IT, și a înrolat o populație formată din pacienții cei mai refractari la tratament din cele trei studii. Toți pacienții incluși în studiul 301 au cunoscut un eșec al tratamentului cu asocieri de analgezice administrate IT, medicii respectivi considerând că 97% dintre acești pacienți sunt refractari la tratamentele disponibile în prezent. Majoritatea pacienților au avut durere spinală (n = 134), în principal datorată intervențiilor chirurgicale eșuate pe coloana vertebrală (n = 110); o proporție mai mică dintre ei au avut neuropatie (n = 36). Numai cinci pacienți au avut durere malignă. Obiectivul principal a fost reprezentat de modificarea procentuală a scorului SVAID. În cadrul studiului 301, eficacitatea ziconotidei administrate IT a fost mai mică decât cea dovedită în primele două studii, pe termen scurt. Frecvența și severitatea reacțiilor adverse a fost, de asemenea, mai mică.

Rezultatele referitoare la eficacitate din studiul 301

Parametru	Repartizarea inițială pe loturi de tratament		valoarea p
	Ziconotidă (n = 112)	Placebo (n = 108)	
Valoarea medie a scorului SVAID la începutul studiului, în mm (DS)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Valoarea medie a scorului SVAID la finalul perioadei de ajustare, în mm (DS)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	—
Îmbunătățirea procentuală a scorului SVAID la finalul perioadei inițiale de ajustare (DS)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Respondent ^a n (%)	18 (16,1%)	13 (12,0%)	0,390
Doza la finalul perioadei de ajustare (μg/h)			
Valoare medie	0,29		
Valoare mediană	0,25		
Interval	0,0 – 0,80		

^aRespondenții au fost definiți ca acei pacienți care au prezentat o scădere $\geq 30\%$ a scorului SVAID față de începutul studiului.

DS – Deviația standard

Studiile referitoare la asocierea cu morfina administrată IT

Studiile clinice 201 și 202 au indicat faptul că utilizarea asocierea de ziconotidă IT și morfină IT ar putea reduce durerea în mod eficient și scădea, totodată, cantitatea de medicație opioidă sistemică utilizată pe termen lung, la pacienții a căror durere a fost insuficient controlată cu doza maximă tolerată de aceștia pentru ziconotidă IT (valoare mediană 8,7 μg/zi, valoare medie 25,7 μg/zi – studiul 201) sau cu morfină IT (studiul 202), administrate în monoterapie. În cazul adăugării ziconotidei IT la dozele stabile de morfină IT, ca și în cazul inițierii monoterapiei cu ziconotidă IT, poate interveni apariția de reacții adverse de tip psihotic (de exemplu, halucinații, reacții paranoide) sau necesitatea întreruperii tratamentului datorită amplificării reacțiilor adverse. (vezi pct. 4.5).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici ai ziconotidei la nivelul LCR au fost studiați în urma perfuziilor IT cu durată de o oră a unei doze de 1 - 10 μg de ziconotidă, la pacienți cu durere cronică. Au fost, de asemenea, studiați parametrii farmacocinetici plasmatici, în urma administrării intravenoase (doze de 0,3 – 10 $\mu\text{g/kg/24 h}$). Datele farmacocinetice referitoare la administrarea IT și intravenoasă sunt prezentate mai jos.

Parametrii farmacocinetici în LCR și plasmă pentru ziconotidă [valoare medie \pm SD (valoare mediană)]

Calea de administrare	Mediu lichid	Număr de pacienți	CL (ml/min)	Vd (ml)	$t_{1/2}$ (h)
Intratecal	LCR	23	$0,38 \pm 0,56$ (0,26)	155 ± 263 (99)	$4,6 \pm 0,9$ (4,5)
Intravenos	Plasmă	21	270 ± 44 (260)	30.460 ± 6.366 (29.320)	$1,3 \pm 0,3$ (1,3)

CL = clearance; Vd = volum de distribuție; $t_{1/2}$ = timp de înjumătățire

Absorbție

În urma administrării IT cu durată de o oră (1 – 10 μg), atât valoarea concentrațiilor cumulate (ASC; interval: 83,6 – 608 ng/h/ml) cât și cea a concentrațiilor maxime (C_{max} ; interval: 16,4 – 132 ng/ml) au fost variabile și dependente de doză, dar proporționalitatea lor față de doză a părut să fie doar una aproximativă. Concentrațiile plasmatice observate în urma administrării în perfuzie IT ($\leq 21,6 \mu\text{g/zi}$) continuă ($\geq 48 \text{ h}$) par să fie relativ scăzute și, de obicei, nedetectabile (mai exact, aproximativ 80% din mostrele de plasmă recoltate de la pacienții cu dureri nu au conținut cantități cuantificabile de medicament; $< 0,04 \text{ ng/ml}$). Nu a fost observată nici o acumulare plasmatică de ziconotidă în urma administrării IT pe termen lung (până la 9 luni).

Distribuție

Valoarea mediană a volumului de distribuție în LCR pentru ziconotidă (Vd: 99 ml) este situată între volumul spinal de LCR (aproximativ 75 ml) și volumul total de LCR (aproximativ 130 ml). Se pare că ziconotida se distribuie în principal în LCR până la trecerea sa în circulația sistemică. Odată ajunsă în circulația sistemică, ziconotida pare să se distribuie pe o scară mai largă, ținând cont de volumul de distribuție plasmatică de aproximativ 30 l și de faptul că se leagă (nespecific) pe proteinele plasmatice umane într-o proporție de numai 53%.

Metabolizare

Ziconotida este un peptid alcătuit din 25 de aminoacizi existenți în mod natural în configurația L, și nu pare să fie metabolizată în mod considerabil în LCR. În urma trecerii în circulația sistemică, este de așteptat ca ziconotida să fie cu precădere supusă clivajului proteolitic de către diversele peptidaze/proteaze ubicuitare prezente în majoritatea organelor (de exemplu rinichi, ficat, plămâni, mușchi, etc.), fiind astfel degradată la fragmente peptidice și aminoacizii individuali constituenți, aflați în stare liberă. Este de așteptat ca aminoacizii liberi astfel generați să fie preluați de către sistemele de transport celular și să fie introduși în metabolismul intermediar normal sau să fie utilizați ca substrat pentru procesele biosintetice constitutive. Dată fiind larga distribuție a acestor peptidaze, nu este de așteptat ca prezența insuficienței hepatice sau renale să afecteze clearance-ul sistemic al ziconotidei. Activitatea biologică a diferiților produși rezultați prin degradarea proteolitică nu a fost evaluată. Este improbabil ca produșii de degradare ai ziconotidei să aibă o activitate biologică semnificativă, întrucât s-a constatat că peptidele cu conformație individuală circulară prezintă afinități de legare pentru canalele de calciu de tip N, voltaj-dependente, cu câteva ordine de mărime mai mici decât cele ale moleculei din care provin (ziconotida).

Eliminare

Valoarea medie a clearance-ului pentru ziconotidă (0,38 ml/min) este apropiată de cea a ratei de reînnoire a LCR uman, la adulți (0,3 – 0,4 ml/min). Prin urmare, eliminarea ziconotidei din LCR (valoarea medie a $t_{1/2}$ = 4,6 h) pare să se facă în principal prin ieșirea nediferențiată a LCR din SNC prin vilii arahnoidieni, fiind astfel transferată în circulația sistemică. În urma administrării IT, pot fi observate concentrații foarte scăzute ale ziconotidei în plasmă, datorându-se atât vitezei de perfuzie IT foarte mici cât și valorii relativ mari a clearance-ului plasmatic. Valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) este de 1,3 ore. Ziconotida este o peptidă cu greutate moleculară relativ mică (GM = 2.639) și este filtrată în glomerulii renali, dar numai cantități foarte mici de ziconotidă (< 1%) sunt recuperate în urina umană, în urma perfuziei intravenoase. Acest lucru se datorează faptului că aproape întreaga cantitate de substanță activă filtrată este endocitată rapid și, în cele din urmă, transportată înapoi în circulația sistemică.

Insuficiență renală și hepatică

Nu au fost efectuate studii oficiale pentru a evalua impactul disfuncției renale sau hepatice; cu toate acestea, dată fiind prezența peptidazelor în diverse organe, nu se anticipează ca disfuncția renală sau hepatică să aibă un impact semnificativ asupra expunerii sistemice la ziconotidă.

Alte grupuri speciale de pacienți

Cu toate că datele disponibile sunt limitate, nu există efecte evidente ale rasei, înălțimii, greutateii corporale, sexului sau vârstei asupra expunerii la ziconotidă la nivelul LCR, prin administrare IT.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic.

În cadrul studiilor cu administrare subcronică prin perfuzie intratecală continuă, la șobolani și câini, efectele de tip comportamental au fost observate la doze ce depășesc de ≥ 8 ori doza clinică de perfuzie intratecală maximă recomandată, de 21,6 $\mu\text{g}/\text{zi}$ (calculată în mg/kg). Aceste efecte au fost determinate de acțiuni farmacologice exagerate ale ziconotidei și nu de leziuni neurotoxice sau de toxicitate de organ-țintă. Observațiile au inclus efectele neurologice tranzitorii și reversibile reprezentate de tremor, mișcării necoordonate, precum și de hiper- și hipoactivitate.

Consecințele pe termen lung asupra funcției neuronale ale blocării continue a canalelor de calciu de tip N nu au fost demonstrate în cadrul experimentelor pe animale. Modificările în ceea ce privește transmiterea semnalelor neurologice nu au fost studiate în cadrul experimentelor pe animale. Ziconotida nu a indus mutații genetice la bacterii și nu a fost genotoxică. Nu au fost efectuate studii cronice la animale pentru evaluarea potențialului carcinogen al ziconotidei. Cu toate acestea, ziconotida nu a indus transformarea celulară în cadrul testului *in vitro* pe embrion de hamster sirian (EHS) și nu a crescut rata proliferării celulare (formarea de leziuni pre-neoplazice) sau a apoptozei în urma expunerii subcronice pe cale intratecală la câini.

În cadrul studiilor de fertilitate la șobolan nu au fost observate efecte la masculi, în timp ce la femele a fost observată o reducere a corpului galben, a locurilor de implantare și a numărului de embrioni vii. La șobolani, la valori ale concentrației sistemice ce depășeau de 2.300 de ori valorile concentrației la om în condițiile dozei intratecale maxime recomandate, nu au fost observate efecte adverse asupra funcției reproductive feminine și a dezvoltării postnatale.

Ziconotida nu a fost teratogenă la șobolani și iepuri, la valori ale concentrației < 100 ori față de valorile concentrației plasmatice la om.

Aceste rezultate nu indică prezența unui risc semnificativ pentru om, datorită valorilor relativ ridicate ale concentrației sistemice necesare pentru a declanșa aceste efecte la șobolani și iepuri.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Metionină
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile
Acid clorhidric (pentru ajustare de pH)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustare de pH)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

Perioada de valabilitate în cursul utilizării (medicamentul diluat)

Stabilitatea chimică și fizică în timpul perioadei de utilizare a fost demonstrată pentru un interval de 60 de zile, la 37°C.

Din punct de vedere microbiologic, dacă produsul este diluat, trebuie transferat imediat în pompa de perfuzie. Dacă nu este utilizat imediat, intervalul și condițiile de depozitare în perioada până la utilizare sunt în responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 24 ore la 2°C - 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a fost făcută în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă de tip I, cu dopuri din cauciuc butil și acoperite cu polimer fluorurat.

Fiecare flacon conține 20 ml soluție perfuzabilă.

Un flacon per cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Dacă este necesară diluarea, Prialt trebuie diluat în condiții aseptice, înainte de utilizare, cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) fără conservanți. Concentrația soluției utilizate pentru pompa de perfuzie nu trebuie să fie mai mică de 5 µg/ml ziconotidă în cazul pompelor externe și 25 µg/ml în cazul pompelor interne.

În cursul preparării și manipularii soluției perfuzabile, precum și al reumplerii pompei, trebuie aplicate proceduri stricte de asigurare a asepsei. Pacientul și persoanele care acordă asistență medicală trebuie să fie familiarizați cu manipularea sistemelor de perfuzie internă sau externă, și să fie conștienți de necesitatea protecției împotriva infecției.

Instrucțiunile specifice de utilizare a pompelor trebuie obținute de la producătorul acestora.

Prialt s-a dovedit compatibil din punct de vedere chimic și fizic cu pompa Synchromed implantabilă și cu pompa externă CADD-Micro, la concentrațiile indicate mai sus. Stabilitatea chimică și fizică în timpul perioadei de utilizare a fost demonstrată pentru un interval de 14 zile la 37°C în cazul utilizării pompei Synchromed, în condițiile în care pompa nu a fost expusă anterior la medicament. Prin urmare, cantitatea încărcată inițial trebuie înlocuită după 14 zile.

Prialt a fost stabil timp de 60 de zile la temperatura de 37°C în pompa Synchromed expusă anterior la medicament. Stabilitatea a fost demonstrată pentru 21 de zile, la temperatura camerei, în cazul pompei CADD-Micro.

Datele tehnice sunt specificate doar pentru informare și nu trebuie să limiteze opțiunile persoanelor care acordă asistență medicală. Pentru administrarea Prialt trebuie utilizate pompe cu marcajul CE, echivalente ale pompelor Synchromed și CADD-Micro.

Pompele care au fost utilizate pentru administrarea altor medicamente trebuie spălate de trei ori cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (fără conservanți) înainte de a fi încărcate cu Prialt. Trebuie redusă la minimum introducerea aerului în rezervorul sau cartușul pompei, întrucât oxigenul degradează ziconotida.

Înainte de începerea tratamentului, o pompă internă trebuie clătită de trei ori cu 2 ml de Prialt, la concentrație de 25 µg/ml. Concentrația de Prialt în interiorul unei pompe care nu a fost expusă anterior la medicament ar putea fi redusă din cauza adsorbției pe suprafețele dispozitivului, și/sau efectului de diluare dat de spațiul rezidual al dispozitivului. Din această cauză, după prima utilizare a Prialt, rezervorul trebuie golit și reumplut după 14 zile. După aceea, pompa trebuie să fie golită și reumplută la intervale de 60 de zile.

Prialt trebuie inspectat vizual, înainte de administrare, pentru detectarea particulelor vizibile sau modificărilor de culoare. Soluția nu trebuie utilizată în cazul în care prezintă modificări de culoare sau este tulbure, sau, dacă se observă particule.

De utilizare unică. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/302/004 – 20 ml soluție perfuzabilă

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 februarie 2005
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 septembrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Prialt 100 micrograme/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml soluție conține ziconotidă (sub formă de acetat) 100 µg.

Fiecare flacon a 1 ml conține ziconotidă (sub formă de acetat) 100 µg.

Fiecare flacon a 2 ml conține ziconotidă (sub formă de acetat) 200 µg.

Fiecare flacon a 5 ml conține ziconotidă (sub formă de acetat) 500 µg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă (perfuzie).

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ziconotida este indicată pentru tratamentul durerii cronice severe la adulții care necesită analgezie intratecală (IT).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu ziconotidă trebuie să fie inițiat și condus numai de către medici cu experiență în administrarea intratecală (IT) a medicamentelor.

Doze

Adulți (inclusiv vârstnicii cu vârstă ≥ 65 ani)

Regimul de dozare al ziconotidei trebuie să fie inițiat cu doza de 2,4 µg/zi și adaptat pentru fiecare pacient în parte, în funcție de răspunsul pacientului la analgezic și de reacțiile adverse apărute. Creșterea dozei trebuie să se facă în trepte $\leq 2,4$ µg/zi, până la o doză maximă de 21,6 µg/ zi. Intervalul minim între creșterile de doză este de 24 de ore; din motive de securitate, intervalul recomandat este de cel puțin 48 de ore. Dacă este necesar, doza poate fi scăzută oricât de mult (incluzând oprirea perfuziei), pentru a permite tratarea reacțiilor adverse. Aproximativ 75% dintre pacienții care răspund satisfăcător la tratament au nevoie de o doză $\leq 9,6$ µg/zi.

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii la pacienți cu insuficiență renală. Administrarea ziconotidei la pacienți cu insuficiență renală trebuie să se facă cu precauție.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii la pacienți cu insuficiență hepatică. Administrarea ziconotidei la pacienți cu insuficiență hepatică trebuie să se facă cu precauție.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ziconotidei la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite.

Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Intratecală.

Administrarea ziconotidei se face în perfuzie continuă printr-un cateter intratecal, utilizând o pompă mecanică de perfuzie, externă sau implantată intern, capabilă să livreze cu precizie volumul de perfuzie cerut. Deoarece riscul apariției meningitei secundare cateterizării prelungite a spațiului intratecal este mai mare în cazul utilizării unui sistem de perfuzie cu cateter extern, pentru administrarea ziconotidei pe perioade lungi se recomandă utilizarea sistemelor interne (vezi pct. 4.4). Sistemul de cateterizare extern trebuie utilizat numai dacă nu poate fi implantat un sistem intern.

Atunci când sunt necesare doze mici de ziconotidă, de exemplu la inițierea adaptării dozei, aceasta trebuie diluată înainte de utilizare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) fără conservanți.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Asociere cu chimioterapia IT (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea de lungă durată

Cu toate că ziconotida a fost studiată în cadrul unor studii pe termen lung, cu obiective de eficacitate și siguranță, desfășurate în regim deschis, nu au fost efectuate studii controlate cu o durată mai mare de 3 săptămâni (vezi pct. 5.1). Posibilele efecte toxice locale apărute pe termen lung asupra măduvei spinării nu au fost excluse, iar datele preclinice în această privință sunt limitate (vezi pct. 5.3). De aceea, este necesară o atitudine precaută în cazul tratamentului pe termen lung.

Riscul de infecție

Administrarea medicamentelor pe calea intratecală (IT) comportă riscul apariției unor infecții potențial grave, precum meningita, care pot pune în pericol viața. Meningita datorată pătrunderii microorganismelor pe canalul cateterului sau contaminării accidentale a sistemului de perfuzie reprezintă o complicație cunoscută a administrării de medicamente pe cale intratecală, în special în cazul utilizării de sisteme externe.

Pacienții și medicii trebuie să fie vigilenți cu privire la semnele și simptomele tipice de meningită.

Poziția optimă de plasare intratecală a vârfului cateterului nu a fost stabilită. O plasare joasă a vârfului cateterului, de exemplu la nivel lombar, poate reduce incidența reacțiilor adverse neurologice legate de ziconotidă. De aceea, poziția de plasare a vârfului cateterului trebuie aleasă cu atenție astfel încât

să permită un acces adecvat la segmentele nociceptive medulare, reducând la minimum în același timp concentrațiile de medicament la nivel cerebral.

Numai un număr mic de pacienți au primit chimioterapie sistemică și ziconotidă cu administrare IT. Administrarea ziconotidei la pacienți care primesc chimioterapie sistemică trebuie să se facă cu precauție (vezi pct. 4.5).

Creșteri ale creatin kinazei

Creșterile valorilor plasmatiche de creatin kinază, care sunt de obicei asimptomatice, sunt frecvente în rândul pacienților care primesc ziconotidă pe cale intratecală. Creșterea progresivă a valorilor plasmatiche de creatin kinază este rară. Cu toate acestea, se recomandă monitorizarea creatin kinazei. În cazul unei creșteri progresive sau a unei creșteri semnificative din punct de vedere clinic asociate cu semne clinice de miopatie sau rabdomioliză, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu ziconotidă.

Reacții de hipersensibilizare

Nu au fost observate reacții de hipersensibilizare, inclusiv anafilaxie, în cadrul studiilor clinice, iar gradul de imunogenitate al ziconotidei administrate pe cale intratecală pare să fie mic. Cu toate acestea, potențialul de reacții alergice severe nu poate fi exclus și au fost primite raportări spontane de reacții anafilactice.

Reacții adverse de tip cognitiv și neuropsihic

Reacțiile adverse de ordin cognitiv și neuropsihic, în special confuzia, sunt frecvente în rândul pacienților tratați cu ziconotidă. Afectarea cognitivă intervine, de obicei, după câteva săptămâni de tratament. La pacienții tratați cu ziconotidă au fost raportate episoade de tulburări psihice acute, precum halucinații, reacții paranoide, ostilitate, agresivitate, delir, psihoză și reacții maniacale. Doza de ziconotidă trebuie redusă sau administrarea întreruptă în cazul în care intervin semne și simptome de afectare cognitivă sau de reacții adverse neuropsihice, dar pe de altă parte trebuie luate în considerare și alte cauze adiacente. Efectele cognitive ale ziconotidei sunt, de obicei, reversibile în decurs de 1-4 săptămâni după întreruperea administrării medicamentului, dar ele pot persista în unele cazuri. Se recomandă ca pacienții să fie supuși unei evaluări din punct de vedere neuropsihiatric înainte și după începerea administrării intratecale a ziconotidei..

La pacienții cu durere severă cronică există o incidență mai mare a suicidului și a tentativei de suicid decât în populația generală. Ziconotida poate determina sau agrava depresia cu risc suicidar la pacienții susceptibili.

Deprimare a sistemului nervos central (SNC)

Pacienții au prezentat o diminuare a nivelului de conștiență în timpul administrării de ziconotidă. De obicei, pacienții rămân conștienți și nu se produce deprimare respiratorie. Reacția poate fi auto-limitativă, dar administrarea ziconotidei trebuie întreruptă până la rezolvarea ei. Nu se recomandă reintroducerea tratamentului cu ziconotidă la acești pacienți. Trebuie, de asemenea, luată în considerare întreruperea tratamentului concomitent cu medicamente cu efect depresor asupra SNC, care ar putea contribui la reducerea nivelului de excitație.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În cazul ziconotidei nu au fost efectuate studii clinice specifice referitoare la interacțiunea medicamentoasă. Cu toate acestea, concentrațiile plasmatiche scăzute ale ziconotidei, metabolizarea prin intermediul peptidazelor ubicuitare și nivelul relativ scăzut de legare de proteinele plasmatiche (vezi pct. 5.2) fac improbabile interacțiunile pe baze metabolice sau cele prin mecanismul dislocării de pe proteinele plasmatiche, între ziconotidă și alte medicamente.

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la interacțiunea între chimioterapia administrată IT și ziconotida administrată IT. Administrarea ziconotidei în asociere cu chimioterapia IT este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Numai un număr mic de pacienți au primit chimioterapie sistemică și ziconotidă cu administrare IT. Administrarea ziconotidei la pacienți care primesc chimioterapie sistemică trebuie să se facă cu precauție (vezi pct. 4.4).

Nu este de așteptat ca medicamentele care afectează peptidazele/proteazele specifice să aibă un impact asupra concentrației plasmatice de ziconotidă. Pe baza investigațiilor clinice foarte limitate disponibile, nici inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (de exemplu, benazepril, lisinopril și moexipril) nici inhibitorii proteazei HIV (de exemplu, ritonavir, saquinavir, indinavir) nu au un efect imediat aparent asupra concentrației plasmatice de ziconotidă.

Ziconotida nu interacționează cu receptorii opioizi. În cazul întreruperii administrării opiaceelor la inițierea tratamentului cu ziconotidă, întreruperea administrării acestora trebuie să fie treptată. La pacienții la care se întrerupe administrarea IT de opiacee, perfuzia IT cu opiacee trebuie redusă treptat pe durata a câteva săptămâni și înlocuită cu o doză echivalentă din punct de vedere farmacologic de opiacee orale. Adăugarea de ziconotidă IT la morfina administrată IT în doze stabile (vezi pct. 5.1) este posibilă, dar solicită o atenție deosebită, deoarece în cadrul studiului 202 a fost observată o rată înaltă a reacțiilor adverse neuropsihice (confuzie/anomalii de gândire, reacții paranoide și halucinații, precum și anomalii de mers), unele dintre ele severe, în ciuda dozei mici de ziconotidă utilizată. În cazul adăugării de ziconotidă IT la morfina IT au fost observate, de asemenea, vărsături, anorexie și edem periferic. Adăugarea de morfina IT la ziconotidă IT administrată în doze stabile este mai bine tolerată (au fost raportate cazuri de prurit) (vezi pct. 5.1).

A fost observată o creștere a incidenței somnolenței în cazul utilizării concomitente a ziconotidei cu baclofenul, clonidina, bupivacaina sau propofolul administrate sistemic, prin urmare, în prezent, utilizarea simultană cu acestea este descurajată.

Nu sunt disponibile date referitoare la utilizarea concomitentă a agoniștilor parțiali ai opioizilor (de exemplu, buprenorfina) cu ziconotidă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea ziconotidei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ziconotida nu este recomandată în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ziconotida/metaboliții acesteia se excretă în laptele uman.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu ziconotidă având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii specifice cu ziconotida la om pentru a evalua efectele asupra fertilității. Într-un studiu privind fertilitatea la șobolani masculi și femele nu s-au observat efecte la masculi, în timp ce la femele s-au observat scăderi ale numărului de corpi galbeni, ale locurilor de implantare și ale numărului de embrioni vii (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ziconotida are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Ziconotida poate determina confuzie, somnolență și alte reacții adverse neurologice, de aceea pacienții trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje dacă apar astfel de reacții.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Siguranța administrării ziconotidei în perfuzie intratecală continuă a fost evaluată la mai mult de 1.400 de pacienți participanți la studiile clinice axate pe durerea acută și cronică. Durata tratamentului a fost variabilă, de la o perfuzie in-bolus cu durata de o oră până la utilizarea continuă pe durata a mai mult de 6 ani. Valoarea mediană a timpului de expunere a fost de 43 de zile. Viteza perfuziei a variat în intervalul 0,03 - 912 $\mu\text{g}/\text{zi}$, cu o valoare mediană finală a vitezei de perfuzie de 7,2 $\mu\text{g}/\text{zi}$.

În cadrul studiilor clinice, 88% dintre pacienți au prezentat reacții adverse. Cele mai frecvente reacții adverse raportate în cadrul studiilor clinice pe termen lung au fost amețeli (42%), greață (30%), nistagmus (23%), stare de confuzie (25%), anomalii de mers (16%), deficit de memorie (13%), vedere încețoșată (14%), cefalee (12%), astenie (13%), vărsături (11%) și somnolență (10%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate și au dispărut în timp.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Dacă nu se specifică altfel, tabelul prezintă ratele de incidență a reacțiilor adverse raportate în cadrul studiilor clinice pe durata cărora ziconotida a fost administrată IT (expunere pe termen scurt și pe termen lung). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate mai jos în ordinea descrescătoare a frecvenței.

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări			sepsis, meningită	
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacție anafilactică ^a
Tulburări metabolice și de nutriție		scăderea apetitului alimentar, anorexie		
Tulburări psihice	stare de confuzie	anxietate, halucinații auditive, insomnie, agitație, dezorientare, halucinații, halucinații vizuale, depresie, paranoia, iritabilitate, agravarea depresiei, nervozitate, labilitate afectivă, schimbări ale statusului mental, agravarea anxietății,	delir, tulburări psihotice, ideeație suicidală, tentative de suicid, blocaj de gândire, vise anormale, agresivitate	

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
		agravarea confuziei		
Tulburări ale sistemului nervos	amețeli, nistagmus, deficit de memorie, cefalee, somnolență	disartrie, amnezie, disgeuzie, tremor, tulburări de echilibru, ataxie, afazie, senzație de arsură, sedare, parestezie, hipoestezie, tulburări de atenție, tulburări de vorbire, areflexie, anomalii de coordonare, amețeli posturale, tulburări cognitive, hiperestezie, hiporeflexie, ageuzie, diminuarea nivelului de conștiență, disestezie, parosmie, deficit mental	incoerență, pierderea conștienței, comă, stupoare, convulsii, accident vascular cerebral, encefalopatie	
Tulburări oculare	vedere încețoșată	diplopie, tulburări vizuale, fobofobie		
Tulburări acustice și vestibulare		vertij, acufene		
Tulburări cardiace			fibrilație atrială	
Tulburări vasculare		hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		dispnee	detresă respiratorie	
Tulburări gastro-intestinale	greață, vărsături	diaree, xerostomie, constipație, agravarea senzației de greață, durere în etajul superior abdominal	dispepsie	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		prurit, diaforeză	erupții cutanate	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		dureri ale membrelor, mialgie, spasme musculare, crampe musculare, slăbiciune musculară, artralgie, edem periferic	rabdomioliză, miozită, dorsalgii, convulsii musculare, dureri cervicale	
Tulburări renale și ale căilor urinare		retenție urinară, micțiuni dificile, disurie, incontinență urinară	insuficiență renală acută	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	anomalii de mers, astenie	fatigabilitate, pirexie, letargie, edem periferic, frisoane, cădere, dureri toracice, senzație de frig, durere, nervozitate excesivă, exacerbarea durerii	dificultăți de mers	

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice		creșterea valorilor concentrației creatin-fosfokinazei sanguine, scăderea greutateii corporale	anomalii electrocardiografice, creșterea valorilor concentrației aspartat-aminotransferazei și creatin-fosfokinazei MM sanguine, creșterea temperaturii corporale	

a. Din raportarea spontană

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Meningită

Administrarea intratecală a medicamentelor determină riscul apariției unor infecții potențial grave, cum este meningita, care pot pune viața în pericol. Pacienții și medicii trebuie să fie vigilenți pentru a detecta apariția simptomelor și semnelor tipice de meningită (vezi pct. 4.4).

Creșterile concentrației plasmatice a creatin-fosfokinazei

Creșterile concentrației plasmatice a creatin-fosfokinazei au fost de obicei asimptomatice. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice a creatin-fosfokinazei. În cazul unei creșteri progresive sau a unei creșteri semnificative din punct de vedere clinic asociate cu semne clinice de miopatie sau rabdomioliză, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu ziconotidă (vezi pct. 4.4)..

Reacții adverse la nivelul SNC

Reacțiile adverse cognitive și neuropsihice sunt frecvente la pacienții tratați cu ziconotidă. Afectarea cognitivă intervine, de obicei, după câteva săptămâni de tratament. La pacienții tratați cu ziconotidă au fost raportate episoade de tulburări psihice acute, cum sunt halucinațiile, reacțiile paranoide, ostilitatea, agresivitatea, delirul, psihoza și reacțiile maniacale. Doza de ziconotidă trebuie redusă sau administrarea întreruptă în cazul în care intervin semne sau simptome de afectare cognitivă sau de reacții adverse neuropsihice, dar trebuie luate în considerare și alte cauze adiacente. Efectele cognitive ale ziconotidei sunt, de obicei, reversibile în decurs de 1 – 4 săptămâni după întreruperea administrării medicamentului, dar ele pot persista în unele cazuri. Se recomandă ca pacienții să fie evaluați din punct de vedere neuropsihiatric înainte și după începerea administrării intratecale a ziconotidei. (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor cu ziconotidă în perfuzie intravenoasă, la voluntari sănătoși de sex masculin s-a administrat ziconotidă într-o doză de cel mult 70.000 µg/zi, echivalentul a de 3.200 de ori doza zilnică maximă recomandată pentru perfuzia intratecală. Hipotensiunea arterială posturală a fost observată la aproape toți subiecții care au primit doze mari de ziconotidă pe cale intravenoasă.

Doza intratecală maximă recomandată este de 21,6 µg/zi. Doza-țintă maximală pentru administrarea intratecală a ziconotidei în cadrul studiilor clinice a fost de 912 µg/zi, în urma ajustării crescătoare pe o perioadă de 7 zile.

Simptome

În cadrul unui studiu clinic, unui pacient de sex masculin, cu cancer, i s-a administrat accidental un supradozaj de ziconotidă de 744 µg pe o perioadă de 24 de ore (31 µg/oră), și a reluat tratamentul cu doza corespunzătoare după ce a prezentat o reducere de la 82 la 2,5 mm a scorului la Scala vizuală analogă a intensității durerii (SVAID)). La unii pacienți care au primit doze intratecale mai mari decât doza maximă recomandată au fost observate efecte farmacologice exacerbate ca de exemplu ataxie, nistagmus, amețeli, stupoare, scăderea nivelului de conștiență, spasme musculare, stare de confuzie, sedare, hipotensiune arterială, afazie, tulburări de vorbire, greață și vărsături. Nu au existat semne de deprimare respiratorie. Majoritatea pacienților ținuti sub observație și-au revenit în decurs de 24 de ore de la întreruperea administrării medicamentului.

Tratament

La pacienții cărora li s-a administrat un supradozaj, măsurile medicale generale de susținere trebuie să fie administrate până la dispariția efectelor farmacologice exacerbate ale medicamentului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analgezice, alte analgezice și antipiretice, codul ATC: N02BG08.

Mecanism de acțiune

Ziconotida este un analog de sinteză al unei ω-conopeptide, MVIIA, care se găsește în veninul speciei *Conus magus* de melci marini. Este un blocant al canalelor de calciu de tip N (BCCN). Canalele de calciu de tip N reglează eliberarea neurotransmițătorilor în grupurile neuronale specifice care sunt responsabile de procesarea durerii la nivel spinal. Acționând asupra acestor canale de calciu de tip N, ziconotida inhibă curenții de calciu voltaj-dependenți din căile aferente nociceptive primare care se termină în straturile superficiale ale cornului dorsal al măduvei spinării. Aceasta conduce la inhibarea eliberării de neurotransmițători (inclusiv substanța P) la acest nivel, și implicit la inhibarea semnalelor dureroase la nivel medular.

Efecte farmacodinamice

Cu toate că, la 1 oră după administrarea IT au fost observate relații semnificative din punct de vedere statistic și o bună corelație între parametrii concentrației de ziconotidă (ASC, C_{max}) la nivelul lichidului cefalorahidian (LCR) și rezultatele măsurătorilor răspunsului clinic, nu au fost identificate încă relații bine definite de tipul doză-concentrație-răspuns. Mulți dintre pacienții responsivi au atins un nivel al analgeziei apropiat de cel maximal în decurs de câteva ore după administrarea unei doze corespunzătoare. Cu toate acestea, apariția efectelor maxime poate fi întârziată cu aproximativ 24 de ore la unii pacienți. Dată fiind apariția la doze similare a analgeziei și a reacțiilor adverse, intervalul recomandat între creșterile de doză este de cel puțin 48 de ore. Dacă este necesar, doza poate fi scăzută oricât de mult (incluzând oprirea perfuziei), pentru a permite tratarea reacțiilor adverse.

Reacțiile adverse la nivelul sistemului nervos, în principal amețelile, greața și anomalile de mers par să se coreleze cu concentrația de ziconotidă la nivelul LCR, cu toate că o relație definitivă nu a putut fi stabilită în acest sens.

Concentrația plasmatică atinsă în timpul perfuziei IT este redusă, datorită vitezelor mici de perfuzie recomandate și a clearance-ului plasmatic relativ rapid (vezi pct. 5.2). Prin urmare, efectele farmacologice legate de expunerea sistemică ar trebui să fie minime.

Valoarea mediană a dozei la care se obține răspunsul este de 6,0 µg/zi, și aproximativ 75% dintre pacienții responsivi au nevoie de o doză $\leq 9,6$ µg/ zi. Pentru a limita incidența reacțiilor adverse severe, se recomandă un nivel maxim al dozei de 21,6 µg/zi. Cu toate acestea, s-a observat faptul că acei pacienți care tolerează doze de 21,6 µg/zi, obținute printr-un proces lent de creștere a dozei desfășurat pe o perioadă de 3 până la 4 săptămâni, tolerează, în general, și doze mai mari, de până la 48,0 µg/ zi.

Nu există dovezi care să indice dezvoltarea unei toleranțe farmacologice la pacienții tratați cu ziconotidă. Totuși, luând în considerare datele limitate existente, dezvoltarea toleranței nu poate fi exclusă. În cazul în care doza necesară de ziconotidă este în continuă creștere, fără a fi însoțită de o creștere a beneficiilor sau a reacțiilor adverse, trebuie luată în considerare verificarea permeabilității cateterului intratecal.

Schemele de tratament alternative, inclusiv inițierea administrării cu doze mai mici de ziconotidă și administrarea în bolus, au fost explorate în cadrul unui număr limitat de studii disponibile în literatura de specialitate.

S-a demonstrat că utilizarea de doze mai mici prin administrarea continuă atinge nivelul de eficacitate, cu mai puține reacții adverse.

Studiile cu administrare în bolus sugerează faptul că administrarea în bolus a dozei poate fi utilă în identificarea pacienților care ar putea beneficia de utilizarea pe termen lung a ziconotidei; cu toate acestea, poate duce la mai multe reacții adverse decât administrarea prin perfuzie continuă.

Aceste studii sugerează faptul că aceste metode alternative de administrare a ziconotidei ar putea reprezenta o posibilitate; cu toate acestea, din cauza numărului limitat de pacienți, respectivele rezultate sunt neconcludente și, în prezent, sunt disponibile dovezi insuficiente pentru a formula recomandări sigure cu privire la astfel de scheme de tratament alternative.

Eficacitate și siguranță clinică

Au fost întreprinse trei studii clinice controlate față de placebo privind ziconotida cu administrare IT.

Două studii pe termen scurt, 95-001 (durere malignă) și 96-002 (durere non-malignă), cuprinzând 366 de pacienți, au demonstrat eficacitatea ziconotidei administrată IT în tratarea durerii cronice severe, utilizând drept criteriu principal de evaluare a eficacității modificarea procentuală a scorului la Scala vizuală analogă a intensității durerii (SVAID). Aceste studii au avut o durată scurtă, de 5 și respectiv 6 zile, și au utilizat un regim mai rapid de creștere a dozei și doze mai mari decât cele recomandate la pct. 4.2.

Rezultatele referitoare la eficacitate din studiul 95-001

Parametru	Repartizarea inițială pe loturi de tratament		valoarea p
	Ziconotidă (n = 71)	Placebo (n = 40)	
Valoarea medie a scorului SVAID la începutul studiului, în mm (DS)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	–
Valoarea medie a scorului SVAID la finalul perioadei inițiale de ajustare, în mm (DS)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	–
Îmbunătățirea procentuală a scorului SVAID la finalul perioadei inițiale de ajustare (DS)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Respondent ^a n (%)	34 (47,9%)	7 (17,5%)	0,001
Doza la finalul perioadei de ajustare (μg/h)			
Valoare medie	0,91		
Valoare mediană	0,60		
Interval	0,074 – 9,36		

^aRespondenții au fost definiți ca acei pacienți care 1) au prezentat o scădere $\geq 30\%$ a scorului SVAID față de începutul studiului; 2) au prezentat o nevoie stabilă sau în scădere de medicație analgezică concomitentă cu opioide; și 3) dacă au primit opioide, nu au avut nevoie de o schimbare a tipului de opioid față de tratamentul primit înainte de perfuzie.

DS – Deviația standard

Rezultatele referitoare la eficacitate din studiul 96-002

Parametru	Repartizarea inițială pe loturi de tratament		valoarea p
	Ziconotidă (n = 169) ^b	Placebo (n = 86)	
Valoarea medie a scorului SVAID la începutul studiului, în mm (DS)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	–
Valoare SVAID la finalul perioadei inițiale de ajustare, în mm (DS)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	–
Îmbunătățirea procentuală a scorului SVAID la finalul perioadei inițiale de ajustare (DS)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Respondent ^a n (%)	57 (33,7%)	11 (12,8%)	< 0,001
Doza la finalul perioadei de ajustare (μg/h)			
Valoare medie	1,02		
Valoare mediană	0,50		
Interval	0,019 – 9,60		

^aRespondenții au fost definiți ca acei pacienți care 1) au prezentat o scădere $\geq 30\%$ a scorului SVAID față de începutul studiului; 2) au prezentat o nevoie stabilă sau în scădere de medicație analgezică concomitentă cu opioide; și 3) dacă au primit opioide, nu au avut nevoie de o schimbare a tipului de opioid față de tratamentul primit înainte de perfuzie.

^b164 de pacienți au furnizat scoruri SVAID pentru ziconotidă, la finalul perioadei de ajustare.

DS – Deviația standard

În cadrul studiilor 95-001 (durere malignă) și 96-002 (durere non-malignă), etiologia durerii a fost variată și a inclus durerea osoasă (n = 38), în cea mai mare parte datorată metastazelor osoase (n = 34), mielopatia (n = 38), pentru care jumătate din cazuri aveau traumatisme ale coloanei vertebrale cu paralizie (n = 19), neuropatia (n = 79), radiculopatia (n = 24), durerea spinală (n = 91) în cele mai multe cazuri datorată intervențiilor chirurgicale eșuate pe coloana vertebrală (n = 82), și alte etiologii (n = 82). Unii pacienți au prezentat mai multe cauze ale durerii. Eficacitatea ziconotidei administrată IT a fost evidentă în toate grupurile.

Studiul 301 (n = 220) a avut o durată mai lungă (21 de zile), a implicat un regim mai precaut de creștere a dozelor și doze mai mici de ziconotidă administrată IT, și a înrolat o populație formată din pacienții cei mai refractari la tratament din cele trei studii. Toți pacienții incluși în studiul 301 au cunoscut un eșec al tratamentului cu asocieri de analgezice administrate IT, medicii respectivi considerând că 97% dintre acești pacienți sunt refractari la tratamentele disponibile în prezent. Majoritatea pacienților au avut durere spinală (n = 134), în principal datorată intervențiilor chirurgicale eșuate pe coloana vertebrală (n = 110); o proporție mai mică dintre ei au avut neuropatie (n = 36). Numai cinci pacienți au avut durere malignă. Obiectivul principal a fost reprezentat de modificarea procentuală a scorului SVAID. În cadrul studiului 301, eficacitatea ziconotidei administrate IT a fost mai mică decât cea dovedită în primele două studii, pe termen scurt. Frecvența și severitatea reacțiilor adverse a fost, de asemenea, mai mică.

Rezultatele referitoare la eficacitate din studiul 301

Parametru	Repartizarea inițială pe loturi de tratament		valoarea p
	Ziconotidă (n = 112)	Placebo (n = 108)	
Valoarea medie a scorului SVAID la începutul studiului, în mm (DS)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Valoarea medie a scorului SVAID la finalul perioadei de ajustare, în mm (DS)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	-
Îmbunătățirea procentuală a scorului SVAID la finalul perioadei inițiale de ajustare (DS)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Respondent ^a n (%)	18 (16,1%)	13 (12,0%)	0,390
Doza la finalul perioadei de ajustare (μg/h)			
Valoare medie	0,29		
Valoare mediană	0,25		
Interval	0,0 – 0,80		

^aRespondenții au fost definiți ca acei pacienți care au prezentat o scădere $\geq 30\%$ a scorului SVAID față de începutul studiului.

DS – Deviația standard

Studiile referitoare la asocierea cu morfina administrată IT

Studiile clinice 201 și 202 au indicat faptul că utilizarea asocierii de ziconotidă IT și morfină IT ar putea reduce durerea în mod eficient și scădea, totodată, cantitatea de medicație opioidă sistemică utilizată pe termen lung, la pacienții a căror durere a fost insuficient controlată cu doza maximă tolerată de aceștia pentru ziconotidă IT (valoare mediană 8,7 μg/zi, valoare medie 25,7 μg/zi – studiul 201) sau cu morfină IT (studiul 202), administrate în monoterapie. În cazul adăugării ziconotidei IT la dozele stabile de morfină IT, ca și în cazul inițierii monoterapiei cu ziconotidă IT, poate interveni apariția de reacții adverse de tip psihotic (de exemplu, halucinații, reacții paranoide) sau necesitatea întreruperii tratamentului datorită amplificării reacțiilor adverse. (vezi pct. 4.5).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici ai ziconotidei la nivelul LCR au fost studiați în urma perfuziilor IT cu durată de o oră a unei doze de 1 - 10 µg de ziconotidă, la pacienți cu durere cronică. Au fost, de asemenea, studiați parametrii farmacocinetici plasmatici, în urma administrării intravenoase (doze de 0,3 – 10 µg/kg/24 h). Datele farmacocinetice referitoare la administrarea IT și intravenoasă sunt prezentate mai jos.

Parametrii farmacocinetici în LCR și plasmă pentru ziconotidă [valoare medie ± SD (valoare mediană)]

Calea de administrare	Mediu lichid	Număr de pacienți	CL (ml/min)	Vd (ml)	t _{1/2} (h)
Intratecal	LCR	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
Intravenos	Plasmă	21	270 ± 44 (260)	30.460 ± 6.366 (29.320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

CL = clearance; Vd = volum de distribuție; t_{1/2} = timp de înjumătățire

Absorbție

În urma administrării IT cu durată de o oră (1 – 10 µg), atât valoarea concentrațiilor cumulate (ASC; interval: 83,6 – 608 ng/h/ml) cât și cea a concentrațiilor maxime (C_{max}; interval: 16,4 – 132 ng/ml) au fost variabile și dependente de doză, dar proporționalitatea lor față de doză a părut să fie doar una aproximativă. Concentrațiile plasmatice observate în urma administrării în perfuzie IT (≤ 21,6 µg/zi) continuă (≥ 48 h) par să fie relativ scăzute și, de obicei, nedetectabile (mai exact, aproximativ 80% din mostrele de plasmă recoltate de la pacienții cu dureri nu au conținut cantități cuantificabile de medicament; < 0,04 ng/ml). Nu a fost observată nici o acumulare plasmatică de ziconotidă în urma administrării IT pe termen lung (până la 9 luni).

Distribuție

Valoarea mediană a volumului de distribuție în LCR pentru ziconotidă (Vd: 99 ml) este situată între volumul spinal de LCR (aproximativ 75 ml) și volumul total de LCR (aproximativ 130 ml). Se pare că ziconotida se distribuie în principal în LCR până la trecerea sa în circulația sistemică. Odată ajunsă în circulația sistemică, ziconotida pare să se distribuie pe o scară mai largă, ținând cont de volumul de distribuție plasmatică de aproximativ 30 l și de faptul că se leagă (nespecific) pe proteinele plasmatice umane într-o proporție de numai 53%.

Metabolizare

Ziconotida este un peptid alcătuit din 25 de aminoacizi existenți în mod natural în configurația L, și nu pare să fie metabolizată în mod considerabil în LCR. În urma trecerii în circulația sistemică, este de așteptat ca ziconotida să fie cu precădere supusă clivajului proteolitic de către diversele peptidaze/proteaze ubicuitare prezente în majoritatea organelor (de exemplu rinichi, ficat, plămâni, mușchi, etc.), fiind astfel degradată la fragmente peptidice și aminoacizii individuali constituenți, aflați în stare liberă. Este de așteptat ca aminoacizii liberi astfel generați să fie preluați de către sistemele de transport celular și să fie introduși în metabolismul intermediar normal sau să fie utilizați ca substrat pentru procesele biosintetice constitutive. Dată fiind larga distribuție a acestor peptidaze, nu este de așteptat ca prezența insuficienței hepatice sau renale să afecteze clearance-ul sistemic al ziconotidei. Activitatea biologică a diferiților produși rezultați prin degradarea proteolitică nu a fost evaluată. Este improbabil ca produșii de degradare ai ziconotidei să aibă o activitate biologică semnificativă, întrucât s-a constatat că peptidele cu conformație individuală circulară prezintă afinități de legare pentru canalele de calciu de tip N, voltaj-dependente, cu câteva ordine de mărime mai mici decât cele ale moleculei din care provin (ziconotida).

Eliminare

Valoarea medie a clearance-ului pentru ziconotidă (0,38 ml/min) este apropiată de cea a ratei de reînnoire a LCR uman, la adulți (0,3 – 0,4 ml/min). Prin urmare, eliminarea ziconotidei din LCR (valoarea medie a $t_{1/2}$ = 4,6 h) pare să se facă în principal prin ieșirea nediferențiată a LCR din SNC prin vilii arahnoidieni, fiind astfel transferată în circulația sistemică. În urma administrării IT, pot fi observate concentrații foarte scăzute ale ziconotidei în plasmă, datorându-se atât vitezei de perfuzie IT foarte mici cât și valorii relativ mari a clearance-ului plasmatic. Valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) este de 1,3 ore. Ziconotida este o peptidă cu greutate moleculară relativ mică ($GM = 2.639$) și este filtrată în glomerulii renali, dar numai cantități foarte mici de ziconotidă (< 1%) sunt recuperate în urina umană, în urma perfuziei intravenoase. Acest lucru se datorează faptului că aproape întreaga cantitate de substanță activă filtrată este endocitată rapid și, în cele din urmă, transportată înapoi în circulația sistemică.

Insuficiență renală și hepatică

Nu au fost efectuate studii oficiale pentru a evalua impactul disfuncției renale sau hepatice; cu toate acestea, dată fiind prezența peptidazelor în diverse organe, nu se anticipează ca disfuncția renală sau hepatică să aibă un impact semnificativ asupra expunerii sistemice la ziconotidă.

Alte grupuri speciale de pacienți

Cu toate că datele disponibile sunt limitate, nu există efecte evidente ale rasei, înălțimii, greutateii corporale, sexului sau vârstei asupra expunerii la ziconotidă la nivelul LCR, prin administrare IT.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic.

În cadrul studiilor cu administrare subcronică prin perfuzie intratecală continuă, la șobolani și câini, efectele de tip comportamental au fost observate la doze ce depășesc de ≥ 8 ori doza clinică de perfuzie intratecală maximă recomandată, de 21,6 $\mu\text{g}/\text{zi}$ (calculată în mg/kg). Aceste efecte au fost determinate de acțiuni farmacologice exagerate ale ziconotidei și nu de leziuni neurotoxice sau de toxicitate de organ-țintă. Observațiile au inclus efectele neurologice tranzitorii și reversibile reprezentate de tremor, mișcării necoordonate, precum și de hiper- și hipoactivitate.

Consecințele pe termen lung asupra funcției neuronale ale blocării continue a canalelor de calciu de tip N nu au fost demonstrate în cadrul experimentelor pe animale. Modificările în ceea ce privește transmiterea semnalelor neurologice nu au fost studiate în cadrul experimentelor pe animale. Ziconotida nu a indus mutații genetice la bacterii și nu a fost genotoxică. Nu au fost efectuate studii cronice la animale pentru evaluarea potențialului carcinogen al ziconotidei. Cu toate acestea, ziconotida nu a indus transformarea celulară în cadrul testului *in vitro* pe embrion de hamster sirian (EHS) și nu a crescut rata proliferării celulare (formarea de leziuni pre-neoplazice) sau a apoptozei în urma expunerii subcronice pe cale intratecală la câini.

În cadrul studiilor de fertilitate la șobolan nu au fost observate efecte la masculi, în timp ce la femele a fost observată o reducere a corpului galben, a locurilor de implantare și a numărului de embrioni vii. La șobolani, la valori ale concentrației sistemice ce depășeau de 2.300 de ori valorile concentrației la om în condițiile dozei intratecale maxime recomandate, nu au fost observate efecte adverse asupra funcției reproductive feminine și a dezvoltării postnatale.

Ziconotida nu a fost teratogenă la șobolani și iepuri, la valori ale concentrației < 100 ori față de valorile concentrației plasmatice la om.

Aceste rezultate nu indică prezența unui risc semnificativ pentru om, datorită valorilor relativ ridicate ale concentrației sistemice necesare pentru a declanșa aceste efecte la șobolani și iepuri.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Metionină
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile
Acid clorhidric (pentru ajustare de pH)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustare de pH)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

Perioada de valabilitate în cursul utilizării (medicamentul diluat)

Stabilitatea chimică și fizică în timpul perioadei de utilizare a fost demonstrată pentru un interval de 60 de zile, la 37°C.

Din punct de vedere microbiologic, dacă produsul este diluat, trebuie transferat imediat în pompa de perfuzie. Dacă nu este utilizat imediat, intervalul și condițiile de depozitare în perioada până la utilizare sunt în responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 24 ore la 2°C - 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a fost făcută în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă de tip I, cu dopuri din cauciuc butilic și acoperite cu polimer fluorurat.

Fiecare flacon conține 1, 2 sau 5 ml soluție perfuzabilă.

Un flacon per cutie.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Dacă este necesară diluarea, Prialt trebuie diluat în condiții aseptice, înainte de utilizare, cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) fără conservanți. Concentrația soluției utilizate pentru pompa de perfuzie nu trebuie să fie mai mică de 5 µg/ml ziconotidă în cazul pompelor externe și 25 µg/ml în cazul pompelor interne.

În cursul preparării și manipulării soluției perfuzabile, precum și al reumplerii pompei, trebuie aplicate proceduri stricte de asigurare a asepsei. Pacientul și persoanele care acordă asistență medicală trebuie să fie familiarizați cu manipularea sistemelor de perfuzie internă sau externă, și să fie conștienți de necesitatea protecției împotriva infecției.

Instrucțiunile specifice de utilizare a pompelor trebuie obținute de la producătorul acestora.

Prialt s-a dovedit compatibil din punct de vedere chimic și fizic cu pompa Synchromed implantabilă și cu pompa externă CADD-Micro, la concentrațiile indicate mai sus. Stabilitatea chimică și fizică în timpul perioadei de utilizare a fost demonstrată pentru un interval de 14 zile la 37°C în cazul utilizării pompei Synchromed, în condițiile în care pompa nu a fost expusă anterior la medicament. Prin urmare, cantitatea încărcată inițial trebuie înlocuită după 14 zile.

Prialt a fost stabil timp de 60 de zile la temperatura de 37°C în pompa Synchromed expusă anterior la medicament. Stabilitatea a fost demonstrată pentru 21 de zile, la temperatura camerei, în cazul pompei CADD-Micro.

Datele tehnice sunt specificate doar pentru informare și nu trebuie să limiteze opțiunile persoanelor care acordă asistență medicală. Pentru administrarea Prialt trebuie utilizate pompe cu marcajul CE, echivalente ale pompelor Synchromed și CADD-Micro.

Pompele care au fost utilizate pentru administrarea altor medicamente trebuie spălate de trei ori cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (fără conservanți) înainte de a fi încărcate cu Prialt. Trebuie redusă la minimum introducerea aerului în rezervorul sau cartușul pompei, întrucât oxigenul degradează ziconotida.

Înainte de începerea tratamentului, o pompă internă trebuie clătită de trei ori cu 2 ml de Prialt, la concentrație de 25 µg/ml. Concentrația de Prialt în interiorul unei pompe care nu a fost expusă anterior la medicament ar putea fi redusă din cauza adsorbției pe suprafețele dispozitivului, și/sau efectului de diluare dat de spațiul rezidual al dispozitivului. Din această cauză, după prima utilizare a Prialt, rezervorul trebuie golit și reumplut după 14 zile. După aceea, pompa trebuie să fie golită și reumplută la intervale de 60 de zile.

Prialt trebuie inspectat vizual, înainte de administrare, pentru detectarea particulelor vizibile sau modificărilor de culoare. Soluția nu trebuie utilizată în cazul în care prezintă modificări de culoare sau este tulbure sau dacă se observă particule.

De utilizare unică. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/302/001 – 1 ml soluție perfuzabilă.
EU/1/04/302/002 – 2 ml soluție perfuzabilă.
EU/1/04/302/003 – 5 ml soluție perfuzabilă.

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 februarie 2005
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 septembrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

HWI development GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2)

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Prial 25 micrograme/ml soluție perfuzabilă
ziconotidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml conține ziconotidă (sub formă de acetat) 25 micrograme
Fiecare flacon conține ziconotidă (sub formă de acetat) 500 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Metionină, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric și hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă.

1 flacon de 20 ml
500 micrograme/20 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intratecală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/302/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Prialt 25 µg/ml soluție perfuzabilă
ziconotidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml conține ziconotidă (sub formă de acetat) 25 micrograme
Fiecare flacon conține ziconotidă (sub formă de acetat) 500 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Metionină, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric și hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă.

1 flacon de 20 ml
500 micrograme/20 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intratecală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/302/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Prialt 100 microgame/ml soluție perfuzabilă
ziconotidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 ml:

Fiecare ml conține ziconotidă (sub formă de acetat) 100 microgame.
Fiecare flacon conține ziconotidă (sub formă de acetat) 100 microgame.

2 ml:

Fiecare ml conține ziconotidă (sub formă de acetat) 100 microgame.
Fiecare flacon conține ziconotidă (sub formă de acetat) 200 microgame.

5 ml:

Fiecare ml conține ziconotidă (sub formă de acetat) 100 microgame.
Fiecare flacon conține ziconotidă (sub formă de acetat) 500 microgame.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Metionină, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric și hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă.

1 ml:

1 flacon de 1 ml
100 microgame/1 ml

2 ml:

1 flacon de 2 ml
200 microgame/2 ml

5 ml:

1 flacon de 5 ml
500 microgame/5 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intratecală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

1 ml:

EU/1/04/302/001

2 ml:

EU/1/04/302/002

5 ml:

EU/1/04/302/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Prialt 100 µg/ml perfuzie
Zicotonidă
Administrare intratecală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml:

1 ml

100 µg/1 ml

2 ml:

2 ml

200 µg/2 ml

5 ml:

5 ml

500 µg/5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Prialt 25 micrograme/ml soluție perfuzabilă Ziconotidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Prialt și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Prialt
3. Cum să utilizați Prialt
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Prialt
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Prialt și pentru ce se utilizează

Prialt conține substanța activă ziconotidă, care aparține unui grup de medicamente numite analgezice sau „medicamente împotriva durerii”. Prialt este utilizat pentru tratamentul pe termen lung al durerii la adulți care au nevoie de un medicament împotriva durerii, administrat prin injecție intratecală (injecție în spațiul din jurul măduvei spinării și creierului).

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Prialt

Nu trebuie să vi se administreze Prialt

- dacă sunteți alergic la ziconotidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă vi se administrează un medicament împotriva cancerului în spațiul din jurul măduvei spinării.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Prialt, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- Efectele tratamentului de lungă durată cu Prialt sunt neclare la această dată și posibilitatea existenței unor efecte toxice asupra măduvei spinării nu a fost încă exclusă. În cazul în care este nevoie de un tratament de lungă durată, poate fi necesară monitorizarea (dacă se decide astfel de către medicul dumneavoastră).
- Dacă vi se administrează Prialt prin intermediul unei pompe situate în afara corpului dumneavoastră, este important să verificați o dată pe zi dacă nu există semne de infecție la punctul la care tubul pătrunde în corpul dumneavoastră.
- Dacă observați semne de infecție în jurul tubului, cum ar fi înroșirea pielii, umflare, durere sau secreții, trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră și să solicitați tratament pentru infecție.
- Dacă aveți o sensibilitate în zona din jurul tubului, fără semne de infecție, trebuie să cereți sfatul medicului dumneavoastră cât mai curând posibil, întrucât sensibilitatea ar putea reprezenta un semn precoce de infecție.
- Dacă vi se administrează Prialt prin intermediul unei pompe situate în afara corpului dumneavoastră și oricare din părțile tubului de perfuzie se deconectează, trebuie să vă contactați imediat medicul sau asistenta medicală.

- Dacă aveți oricare din următoarele simptome: febră, dureri de cap, gât înțepenit, oboseală, confuzie, stare de rău, vărsături sau convulsii ocazionale, acestea pot reprezenta semne de meningită. Trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți vreunul dintre simptomele de mai sus.
- Dacă observați vreo schimbare în rău a gândirii, stării de spirit sau memoriei dumneavoastră, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră.
- Dacă primiți chimioterapie, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră.
- Puteți avea o creștere a valorii sanguine a unei enzime numite creatinin kinază și, cu toate că acest lucru nu determină, de obicei, simptome sau probleme, este probabil ca medicul dumneavoastră să monitorizeze valoarea acesteia. În plus, puteți avea ocazional și probleme musculare. În acest caz, trebuie să anunțați imediat medicul dumneavoastră, care este posibil să decidă întreruperea tratamentului cu Prialt.
- Trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă, după tratament, aveți oricare din următoarele simptome: respirație șuierătoare apărută brusc, dificultăți în respirație, durere în piept, umflare a pleoapelor, feței sau buzelor, erupții sau mâncărimi pe piele (în special dacă se întind pe întregul corp). Acestea pot fi semne ale unei reacții alergice severe.
- La pacienții care suferă de durere severă pe termen lung, există o probabilitate mai mare a suicidului și încercărilor de suicid decât în populația generală. De asemenea, Prialt poate să determine sau să agraveze depresia la persoanele care sunt deja susceptibile în acest sens. Dacă manifestați depresie sau aveți antecedente de depresie, vă rugăm să îl informați pe profesionistul în domeniul sănătății care se ocupă de dumneavoastră înainte de a începe administrarea Prialt. Dacă după începerea administrării Prialt, manifestați o agravare a depresiei sau aveți orice alte simptome care vă afectează dispoziția, vă rugăm să îl informați pe profesionistul în domeniul sănătății care se ocupă de dumneavoastră.
- În timpul tratamentului este posibil să aveți o stare de somnolență sau să nu fiți deplin conștient de ceea ce se întâmplă în jurul dumneavoastră. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să anunțați imediat medicul dumneavoastră, care este posibil să decidă întreruperea tratamentului cu Prialt.

Copii și adolescenți

Prialt nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți.

Prialt împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente (de exemplu, baclofen, utilizat pentru tratamentul spasticității musculare, clonidină, utilizată pentru tratamentul tensiunii arteriale mari, bupivacaină, utilizată pentru anestezie locală, morfină, utilizată pentru durere, propofol, utilizat pentru anestezie generală, sau orice medicament care se administrează prin injecție intratecală (injecție în spațiul din jurul măduvei spinării și creierului)). Este posibil să vă simțiți somnolent dacă utilizați Prialt împreună cu anumite alte medicamente utilizate pentru tratarea durerii.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Prialt nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

S-a raportat că utilizarea Prialt cauzează confuzie și somnolență. Cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per doză intratecală maximă recomandată (21,6 µg/zi), adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Prialt

Tratamentul dumneavoastră cu Prialt va fi condus de un medic care are experiență în administrarea medicamentelor în spațiul din jurul măduvei spinării, precum și în utilizarea pompelor de perfuzie interne și externe.

Doza recomandată pentru început nu este mai mare de 2,4 micrograme pe zi. Medicul dumneavoastră va ajusta doza de Prialt în funcție de severitatea durerii adăugând nu mai mult de 2,4 micrograme/zi. Doza maximă este de 21,6 micrograme /zi. La începerea tratamentului, medicul dumneavoastră ar putea crește doza la un interval de 1 până la 2 zile sau mai mare. Dacă este nevoie, doza poate fi scăzută sau injectarea poate fi oprită în cazul în care reacțiile adverse sunt prea puternice.

Prialt este administrat sub forma unei injecții lente și continue în spațiul din jurul măduvei spinării (administrare intratecală). Medicamentul va fi administrat în mod continuu printr-o pompă care fie va fi implantată în peretele abdominal, fie va fi plasată la exterior, în buzunarul unei centuri. Medicul va discuta cu dumneavoastră referitor la tipul de pompă care este cea mai potrivită pentru dumneavoastră și la intervalele de timp la care pompa trebuie reumplută.

Dacă simțiți în continuare o durere prea mare în timp ce vi se administrează Prialt, sau dacă reacțiile adverse sunt prea puternice, discutați cu medicul dumneavoastră.

Înainte de a vă administra Prialt, medicul dumneavoastră ar putea decide să vă oprească treptat administrarea de opioide (alte tipuri de medicamente utilizate pentru tratarea durerii) în măduva spinării și să le înlocuiască cu medicație alternativă împotriva durerii.

Dacă vi se administrează mai mult Prialt decât trebuie

Dacă primiți o cantitate mai mare de Prialt decât a intenționat medicul dumneavoastră, vă puteți simți rău și puteți avea simptome cum sunt starea de confuzie, probleme de vorbire, dificultate în a vă găsi cuvintele, tremurături excesive, amețeli, somnolență excesivă, greață sau vărsături. Dacă se întâmplă acest lucru, apălați imediat la medicul dumneavoastră sau la spital.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați aceste reacții adverse grave, deoarece puteți avea nevoie de tratament medical de urgență.

- Meningita (poate afecta până la 1 persoană din 100) – este o inflamație a straturilor care acoperă creierul și măduva spinării, de obicei provocată de o infecție. Simptomele de meningită sunt durere de cap, rigiditatea cefei, intoleranță la lumina puternică, febră, vărsături, confuzie și somnolență.
- Convulsii (poate afecta până la 1 persoană din 100) – convulsii (crize convulsive) în care corpul persoanei afectate tremură rapid și incontrolabil. În timpul unei convulsii, mușchii persoanei afectate se contractă și se relaxează repetat și persoana își poate pierde cunoștința.
- Gânduri sau încercări de suicid (poate afecta până la 1 persoană din 100).

- Rabdomioliza (poate afecta până la 1 persoană din 100) – reprezintă ruptura fibrelor musculare, care poate duce la afectarea rinichilor. Simptomele de rabdomioliză sunt culoarea anormală a urinei (maronie), scăderea producției de urină, slăbiciune musculară, durere musculară și sensibilitate musculară.
- Comă (poate afecta până la 1 persoană din 100) – o stare de pierdere a cunoștinței cu dificultate de a răspunde sau de trezire.
- Reacție anafilactică (nu se știe câte persoane sunt afectate de aceasta) – aceasta este o reacție alergică severă, ale cărei semne sunt: respirație șuierătoare apărută brusc, dificultăți în respirație, durere în piept, umflare a pleoapelor, feței sau buzelor, erupții sau mâncărimi pe piele (în special dacă se întind pe întregul corp).

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (poate afecta mai mult de 1 utilizator din 10)

Confuzie, amețeli, vedere încețoșată, dureri de cap, mișcări rapide de du-te - vino ale ochilor, pierderea memoriei sau tulburări de memorie (tendința de a uita), vărsături, greață, stare generală de slăbiciune și somnolență.

Frecvente (poate afecta 1 până la 10 utilizatori din 100)

Scăderea poftei de mâncare, anxietate (teamă fără motiv) sau înrăutățirea anxietății, halucinații, incapacitate de a adormi sau de a rămâne adormit, agitație, dezorientare, depresie sau înrăutățirea depresiei, nervozitate, schimbări ale stării de spirit, schimbări ale stării mentale (gândire anormală, confuzie), paranoia, iritabilitate, înrăutățirea confuziei, dificultăți de învățare, memorare sau gândire, absența sau alterarea reflexelor, probleme de exprimare sau înțelegere a cuvintelor, vorbire neclară, dificultăți de vorbire sau pierderea capacității de vorbire, apatie (indiferență), alterare a echilibrului sau coordonării, senzație de arsură, senzație anormală crescută, scăderea nivelului conștienței (non-responsiv sau aproape inconștient), sedare, dificultate de concentrare, probleme cu simțul mirosului, alterarea sau absența simțului gustului, tremurături, furnicături, vedere dublă, tulburări vizuale, intoleranță la lumină, acufene (zgomote în urechi), amețeli sau senzație de rotire, amețeli atunci când vă ridicați în picioare, scăderea tensiunii arteriale, respirație dificilă (scurtarea respirației), senzație de gură uscată, durere abdominală, accentuarea senzației de greață, diaree, constipație, transpirații, mâncărimi, slăbiciune musculară, spasme musculare, crampe musculare, dureri de mușchi sau articulații, urinare dificilă sau dureroasă, dificultate de începere sau controlare a urinării, stare de nervozitate, cădere, durere sau exacerbarea durerii, oboseală, senzație de frig, umflarea feței, gambelor sau picioarelor, dureri în piept, modificări ale constantelor chimice ale sângelui, tulburări mentale și scădere în greutate.

Mai puțin frecvente (poate afecta 1 până la 10 utilizatori din 1000)

Infecție a sângelui circulant, delir (senzație de confuzie mintală), tulburare psihotică (gândire și percepții anormale), tulburări de gândire, vise anormale, incoerență (incapacitatea de a se face înțeles), pierdere a cunoștinței, stupoare (pacientul nu răspunde la stimuli/răspunde greu la stimuli), accident vascular cerebral, encefalopatie (tulburare a creierului), agresivitate, ritm anormal al inimii, dificultăți în respirație, indigestie, erupție trecătoare pe piele, inflamație a mușchilor, durere la nivelul spatelui, spasme musculare, durere la nivelul gâtului, insuficiență renală acută, rezultate anormale ale testelor de urmărire a inimii (ECG), creștere a temperaturii corporale, dificultăți de mers.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Prialt

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și etichetă, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul perioadei de utilizare a fost demonstrată pentru un interval de 60 de zile, la 37°C.

Din punct de vedere microbiologic, dacă produsul este diluat, trebuie transferat imediat în pompa de perfuzie. Dacă nu este utilizat imediat, intervalul și condițiile de depozitare în perioada până la utilizare sunt de responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 24 ore la 2°C – 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a fost făcută în condiții aseptice controlate și validate.

Nu utilizați acest medicament dacă observați modificări de culoare sau este tulbure sau dacă se observă particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Prialt

- Substanța activă este ziconotida.
- Un ml de soluție conține ziconotidă (sub formă de acetat) 25 micrograme.
- Fiecare flacon de 20 ml conține ziconotidă (sub formă de acetat) 500 micrograme.
- Celelalte componente sunt metionină, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric și hidroxid de sodiu.

Cum arată Prialt și conținutul ambalajului

Prialt este o soluție perfuzabilă (perfuzie). Soluția este limpede și incoloră. Prialt este furnizat în ambalaje ce conțin un singur flacon, a 20 ml.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

HWI development GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni privind utilizarea și manipularea

Prialt este furnizat sub forma unei soluții limpezi, incoloră, în flacoane pentru utilizare unică. Aceasta trebuie inspectată vizual, înainte de administrare, pentru detectarea particulelor vizibile sau modificărilor de culoare. Soluția nu trebuie utilizată în cazul în care prezintă modificări de culoare sau este tulbură, sau, dacă se observă particule.

De utilizare unică. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Dacă este necesară diluarea, Prialt trebuie diluat în condiții aseptice, înainte de utilizare, cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) fără conservanți. Concentrația soluției utilizate pentru pompa de perfuzie nu trebuie să fie mai mică de 5 µg/ml ziconotidă în cazul pompelor externe și 25 µg/ml în cazul pompelor interne.

În cursul preparării și manipulării soluției perfuzabile, precum și al reumplerii pompei, trebuie aplicate proceduri stricte de asigurare a asepsiei. Pacientul și persoanele care acordă asistență medicală trebuie să fie familiarizați cu manipularea sistemelor de perfuzie internă sau externă, și să fie conștienți de necesitatea protecției împotriva infecției.

Instrucțiunile specifice de utilizare a pompelor trebuie obținute de la producătorul acestora.

Prialt s-a dovedit compatibil din punct de vedere chimic și fizic cu pompa Synchronmed implantabilă și cu pompa externă CADD-Micro, la concentrațiile indicate mai sus. Stabilitatea chimică și fizică în timpul perioadei de utilizare a fost demonstrată pentru un interval de 14 zile la 37°C în cazul utilizării pompei Synchronmed, în condițiile în care pompa nu a fost expusă anterior la medicament. Prin urmare, cantitatea încărcată inițial trebuie înlocuită după 14 zile.

Prialt a fost stabil timp de 60 de zile la temperatura de 37°C în pompa Synchronmed expusă anterior la medicament. Stabilitatea a fost demonstrată pentru 21 de zile, la temperatura camerei, în cazul pompei CADD-Micro.

Datele tehnice sunt specificate doar pentru informare și nu trebuie să limiteze opțiunile persoanelor care acordă asistență medicală. Pentru administrarea ziconotidei trebuie utilizate pompe cu marcajul CE, echivalente ale pompelor Synchronmed și CADD-Micro.

Pompele care au fost utilizate pentru administrarea altor medicamente trebuie spălate de trei ori cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (fără conservanți) înainte de a fi încărcate cu ziconotidă. Trebuie redusă la minimum introducerea aerului în rezervorul sau cartușul pompei, întrucât oxigenul degradează ziconotida.

Înainte de începerea tratamentului, o pompă internă trebuie clătită de trei ori cu 2 ml de soluție, la concentrație de 25 µg/ml. Concentrația de Prialt în interiorul unei pompe care nu a fost expusă anterior la medicament ar putea fi redusă din cauza adsorbției pe suprafețele dispozitivului, și/sau efectului de diluare dat de spațiul rezidual al dispozitivului. Din această cauză, după prima utilizare a Prialt, rezervorul trebuie golit și reumplut după 14 zile. În continuare, pompa trebuie să fie golită și reumplută la intervale de 60 de zile.

Prospect: Informații pentru pacient

Prialt 100 micrograme/ml soluție perfuzabilă Ziconotidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Prialt și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Prialt
3. Cum să utilizați Prialt
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Prialt
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Prialt și pentru ce se utilizează

Prialt conține substanța activă ziconotidă, care aparține unui grup de medicamente numite analgezice sau „medicamente împotriva durerii”. Prialt este utilizat pentru tratamentul pe termen lung al durerii la adulți care au nevoie de un medicament împotriva durerii, administrat prin injecție intratecală (injecție în spațiul din jurul măduvei spinării și creierului).

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Prialt

Nu trebuie să vi se administreze Prialt

- dacă sunteți alergic la ziconotidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă vi se administrează un medicament împotriva cancerului în spațiul din jurul măduvei spinării.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Prialt, adresați-vă medicului dumneavoastră.

- Efectele tratamentului de lungă durată cu Prialt sunt neclare la această dată și posibilitatea existenței unor efecte toxice asupra măduvei spinării nu a fost încă exclusă. În cazul în care este nevoie de un tratament de lungă durată, poate fi necesară monitorizarea (dacă se decide astfel de către medicul dumneavoastră).
- Dacă vi se administrează Prialt prin intermediul unei pompe situate în afara corpului dumneavoastră, este important să verificați o dată pe zi dacă nu există semne de infecție la punctul la care tubul pătrunde în corpul dumneavoastră.
- Dacă observați semne de infecție în jurul tubului, cum ar fi înroșirea pielii, umflare, durere sau secreții, trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră și să solicitați tratament pentru infecție.
- Dacă aveți o sensibilitate în zona din jurul tubului, fără semne de infecție, trebuie să cereți sfatul medicului dumneavoastră cât mai curând posibil, întrucât sensibilitatea ar putea reprezenta un semn precoce de infecție.
- Dacă vi se administrează Prialt prin intermediul unei pompe situate în afara corpului dumneavoastră și oricare din părțile tubului de perfuzie se deconectează, trebuie să vă contactați imediat medicul sau asistenta medicală.

- Dacă aveți oricare din următoarele simptome: febră, dureri de cap, gât înțepenit, oboseală, confuzie, stare de rău, vărsături sau convulsii ocazionale, acestea pot reprezenta semne de meningită. Trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți vreunul dintre simptomele de mai sus.
- Dacă observați vreo schimbare în rău a gândirii, stării de spirit sau memoriei dumneavoastră, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră.
- Dacă primiți chimioterapie, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră.
- Puteți avea o creștere a valorii sanguine a unei enzime numite creatinin kinază și, cu toate că acest lucru nu determină, de obicei, simptome sau probleme, este probabil ca medicul dumneavoastră să monitorizeze valoarea acesteia. În plus, puteți avea ocazional și probleme musculare. În acest caz, trebuie să anunțați imediat medicul dumneavoastră, care este posibil să decidă întreruperea tratamentului cu Prialt.
- Trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă, după tratament, aveți oricare din următoarele simptome: respirație șuierătoare apărută brusc, dificultăți în respirație, durere în piept, umflare a pleoapelor, feței sau buzelor, erupții sau mâncărimi pe piele (în special dacă se întind pe întregul corp). Acestea pot fi semne ale unei reacții alergice severe.
- La pacienții care suferă de durere severă pe termen lung, există o probabilitate mai mare a suicidului și încercărilor de suicid decât în populația generală. De asemenea, Prialt poate să determine sau să agraveze depresia la persoanele care sunt deja susceptibile în acest sens. Dacă manifestați depresie sau aveți antecedente de depresie, vă rugăm să îl informați pe profesionistul în domeniul sănătății care se ocupă de dumneavoastră înainte de a începe administrarea Prialt. Dacă după începerea administrării Prialt, manifestați o agravare a depresiei sau aveți orice alte simptome care vă afectează dispoziția, vă rugăm să îl informați pe profesionistul în domeniul sănătății care se ocupă de dumneavoastră.
- În timpul tratamentului este posibil să aveți o stare de somnolență sau să nu fiți deplin conștient de ceea ce se întâmplă în jurul dumneavoastră. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să anunțați imediat medicul dumneavoastră, care este posibil să decidă întreruperea tratamentului cu Prialt.

Copii și adolescenți

Prialt nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți.

Prialt împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente (de exemplu, baclofen, utilizat pentru tratamentul spasticității musculare, clonidină, utilizată pentru tratamentul tensiunii arteriale mari, bupivacaină, utilizată pentru anestezie locală, morfină, utilizată pentru durere, propofol, utilizat pentru anestezie generală, sau orice medicament care se administrează prin injecție intratecală (injecție în spațiul din jurul măduvei spinării și creierului)). Este posibil să vă simțiți somnolent dacă utilizați Prialt împreună cu anumite alte medicamente utilizate pentru tratarea durerii.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Prialt nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

S-a raportat că utilizarea Prialt cauzează confuzie și somnolență. Cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per doză intratecală maximă recomandată (21,6 µg/zi), adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Prialt

Tratamentul dumneavoastră cu Prialt va fi condus de un medic care are experiență în administrarea medicamentelor în spațiul din jurul măduvei spinării, precum și în utilizarea pompelor de perfuzie interne și externe.

Doza recomandată pentru început nu este mai mare de 2,4 micrograme pe zi. Medicul dumneavoastră va ajusta doza de Prialt în funcție de severitatea durerii adăugând nu mai mult de 2,4 micrograme/zi. Doza maximă este de 21,6 micrograme /zi. La începerea tratamentului, medicul dumneavoastră ar putea crește doza la un interval de 1 până la 2 zile sau mai mare. Dacă este nevoie, doza poate fi scăzută sau injectarea poate fi oprită în cazul în care reacțiile adverse sunt prea puternice.

Prialt este administrat sub forma unei injecții lente și continue în spațiul din jurul măduvei spinării (administrare intratecală). Medicamentul va fi administrat în mod continuu printr-o pompă care fie va fi implantată în peretele abdominal, fie va fi plasată la exterior, în buzunarul unei centuri. Medicul va discuta cu dumneavoastră referitor la tipul de pompă care este cea mai potrivită pentru dumneavoastră și la intervalele de timp la care pompa trebuie reumplută.

Dacă simțiți în continuare o durere prea mare în timp ce vi se administrează Prialt, sau dacă reacțiile adverse sunt prea puternice, discutați cu medicul dumneavoastră.

Înainte de a vă administra Prialt, medicul dumneavoastră ar putea decide să vă oprească treptat administrarea de opioide (alte tipuri de medicamente utilizate pentru tratarea durerii) în măduva spinării și să le înlocuiască cu medicație alternativă împotriva durerii.

Dacă vi se administrează mai mult Prialt decât trebuie

Dacă primiți o cantitate mai mare de Prialt decât a intenționat medicul dumneavoastră, vă puteți simți rău și puteți avea simptome cum sunt starea de confuzie, probleme de vorbire, dificultate în a vă găsi cuvintele, tremurături excesive, amețeli, somnolență excesivă, greață sau vărsături. Dacă se întâmplă acest lucru, apălați imediat la medicul dumneavoastră sau la spital.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați aceste reacții adverse grave, deoarece puteți avea nevoie de tratament medical de urgență.

- Meningita (poate afecta până la 1 persoană din 100) – este o inflamație a straturilor care acoperă creierul și măduva spinării, de obicei provocată de o infecție. Simptomele de meningită sunt durere de cap, rigiditatea cefei, intoleranță la lumina puternică, febră, vărsături, confuzie și somnolență.
- Convulsii (poate afecta până la 1 persoană din 100) – convulsii (crize convulsive) în care corpul persoanei afectate tremură rapid și incontrollabil. În timpul unei convulsii, mușchii persoanei afectate se contractă și se relaxează repetat și persoana își poate pierde cunoștința.
- Gânduri sau încercări de suicid (poate afecta până la 1 persoană din 100).

- Rabdomioliza (poate afecta până la 1 persoană din 100) – reprezintă ruptura fibrelor musculare, care poate duce la afectarea rinichilor. Simptomele de rabdomioliză sunt culoarea anormală a urinei (maronie), scăderea producției de urină, slăbiciune musculară, durere musculară și sensibilitate musculară.
- Comă (poate afecta până la 1 persoană din 100) – o stare de pierdere a cunoștinței cu dificultate de a răspunde sau de trezire.
- Reacție anafilactică (nu se știe câte persoane sunt afectate de aceasta) – aceasta este o reacție alergică severă, ale cărei semne sunt: respirație șuierătoare apărută brusc, dificultăți în respirație, durere în piept, umflare a pleoapelor, feței sau buzelor, erupții sau mâncărimi pe piele (în special dacă se întind pe întregul corp).

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (poate afecta mai mult de 1 utilizator din 10)

confuzie, amețeli, vedere încețoșată, dureri de cap, mișcări rapide de du-te - vino ale ochilor, pierderea memoriei sau tulburări de memorie (tendința de a uita), vărsături, greață, stare generală de slăbiciune și somnolență.

Frecvente (poate afecta 1 până la 10 utilizatori din 100)

scăderea poftei de mâncare, anxietate (teamă fără motiv) sau înrăutățirea anxietății, halucinații, incapacitate de a adormi sau de a rămâne adormit, agitație, dezorientare, depresie sau înrăutățirea depresiei, nervozitate, schimbări ale stării de spirit, schimbări ale stării mentale (gândire anormală, confuzie), paranoia, iritabilitate, înrăutățirea confuziei, dificultăți de învățare, memorare sau gândire, absența sau alterarea reflexelor, probleme de exprimare sau înțelegere a cuvintelor, vorbire neclară, dificultăți de vorbire sau pierderea capacității de vorbire, apatie (indiferență), alterare a echilibrului sau coordonării, senzație de arsură, senzație anormală crescută, scăderea nivelului conștienței (non-responsiv sau aproape inconștient), sedare, dificultate de concentrare, probleme cu simțul mirosului, alterarea sau absența simțului gustului, tremurături, furnicături, vedere dublă, tulburări vizuale, intoleranță la lumină, acufene (zgomote în urechi), amețeli sau senzație de rotire, amețeli atunci când vă ridicați în picioare, scăderea tensiunii arteriale, respirație dificilă (scurtarea respirației), senzație de gură uscată, durere abdominală, accentuarea senzației de greață, diaree, constipație, transpirații, mâncărimi, slăbiciune musculară, spasme musculare, crampe musculare, dureri de mușchi sau articulații, urinare dificilă sau dureroasă, dificultate de începere sau controlare a urinării, stare de nervozitate, cădere, durere sau exacerbarea durerii, oboseală, senzație de frig, umflarea feței, gambelor sau picioarelor, dureri în piept, modificări ale constantelor chimice ale sângelui, tulburări mentale și scădere în greutate.

Mai puțin frecvente (poate afecta 1 până la 10 utilizatori din 1000)

Infecție a sângelui circulant, delir (senzație de confuzie mintală), tulburare psihotică (gândire și percepții anormale), tulburări de gândire, vise anormale, incoerență (incapacitatea de a se face înțeles), pierdere a cunoștinței, stupoare (pacientul nu răspunde la stimuli/răspunde greu la stimuli), accident vascular cerebral, encefalopatie (tulburare a creierului), agresivitate, ritm anormal al inimii, dificultăți în respirație, indigestie, erupție trecătoare pe piele, inflamație a mușchilor, durere la nivelul spatelui, spasme musculare, durere la nivelul gâtului, insuficiență renală acută, rezultate anormale ale testelor de urmărire a inimii (ECG), creștere a temperaturii corporale, dificultăți de mers.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Prialt

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și etichetă, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul perioadei de utilizare a fost demonstrată pentru un interval de 60 de zile, la 37°C.

Din punct de vedere microbiologic, dacă produsul este diluat, trebuie transferat imediat în pompa de perfuzie. Dacă nu este utilizat imediat, intervalul și condițiile de depozitare în perioada până la utilizare sunt de responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 24 ore la 2°C – 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a fost făcută în condiții aseptice controlate și validate.

Nu utilizați acest medicament dacă observați modificări de culoare sau este tulbure sau dacă se observă particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Prialt

- Substanța activă este ziconotida.
- Un ml de soluție conține ziconotidă (sub formă de acetat) 100 micrograme.
- Fiecare flacon de 1 ml conține 100 micrograme; fiecare flacon de 2 ml conține 200 micrograme; fiecare flacon de 5 ml conține 500 micrograme.
- Celelalte componente (excipienți) sunt metionină, clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric și hidroxid de sodiu.

Cum arată Prialt și conținutul ambalajului

Prialt este o soluție perfuzabilă (perfuzie). Soluția este limpede și incoloră. Prialt este furnizat în ambalaje ce conțin un singur flacon, a 1 ml, 2 ml sau 5 ml. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

HWI development GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni privind utilizarea și manipularea

Prialt este furnizat sub forma unei soluții limpezi, incolori, în flacoane pentru utilizare unică. Aceasta trebuie inspectată vizual, înainte de administrare, pentru detectarea particulelor vizibile sau modificărilor de culoare. Soluția nu trebuie utilizată în cazul în care prezintă modificări de culoare sau este tulbure, sau, dacă se observă particule.

De utilizare unică. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Dacă este necesară diluarea, Prialt trebuie diluat în condiții aseptice, înainte de utilizare, cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) fără conservanți. Concentrația soluției utilizate pentru pompa de perfuzie nu trebuie să fie mai mică de 5 µg/ml ziconotidă în cazul pompelor externe și 25 µg/ml în cazul pompelor interne.

În cursul preparării și manipulării soluției perfuzabile, precum și al reumplerii pompei, trebuie aplicate proceduri stricte de asigurare a asepsiei. Pacientul și persoanele care acordă asistență medicală trebuie să fie familiarizați cu manipularea sistemelor de perfuzie internă sau externă, și să fie conștienți de necesitatea protecției împotriva infecției.

Instrucțiunile specifice de utilizare a pompelor trebuie obținute de la producătorul acestora.

Prialt s-a dovedit compatibil din punct de vedere chimic și fizic cu pompa Synchromed implantabilă și cu pompa externă CADD-Micro, la concentrațiile indicate mai sus. Stabilitatea chimică și fizică în timpul perioadei de utilizare a fost demonstrată pentru un interval de 14 zile la 37°C în cazul utilizării pompei Synchromed, în condițiile în care pompa nu a fost expusă anterior la medicament. Prin urmare, cantitatea încărcată inițial trebuie înlocuită după 14 zile.

Prialt a fost stabil timp de 60 de zile la temperatura de 37°C în pompa Synchromed expusă anterior la medicament. Stabilitatea a fost demonstrată pentru 21 de zile, la temperatura camerei, în cazul pompei CADD-Micro.

Datele tehnice sunt specificate doar pentru informare și nu trebuie să limiteze opțiunile persoanelor care acordă asistență medicală. Pentru administrarea ziconotidei trebuie utilizate pompe cu marcajul CE, echivalente ale pompelor Synchromed și CADD-Micro.

Pompele care au fost utilizate pentru administrarea altor medicamente trebuie spălate de trei ori cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (fără conservanți) înainte de a fi încărcate cu ziconotidă. Trebuie redusă la minimum introducerea aerului în rezervorul sau cartușul pompei, întrucât oxigenul degradează ziconotida.

Înainte de începerea tratamentului, o pompă internă trebuie clătită de trei ori cu 2 ml de soluție, la concentrație de 25 µg/ml. Concentrația de Prialt în interiorul unei pompe care nu a fost expusă anterior la medicament ar putea fi redusă din cauza adsorbției pe suprafețele dispozitivului, și/sau efectului de diluare dat de spațiul rezidual al dispozitivului. Din această cauză, după prima utilizare a Prialt, rezervorul trebuie golit și reumplut după 14 zile. În continuare, pompa trebuie să fie golită și reumplută la intervale de 60 de zile.