

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Prialt 25 mikrogram/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 25 µg ziconotid (i form av acetat).

En 20 ml injektionsflaska innehåller 500 µg ziconotid (i form av acetat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning (infusion).

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ziconotid är indicerat för behandling av svår, kronisk smärta hos vuxna som kräver intratekalanestesi (IT-anestesi).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med ziconotid får endast utföras av läkare med erfarenhet av intratekal (IT) administrering av läkemedel.

Dosering

Vuxna (inklusive äldre ≥ 65 år)

Behandlingen med ziconotid ska påbörjas med 2,4 µg/dag och titreras för den enskilda patienten baserat på det anestesivar och de biverkningar som patienten upplever. Dosen justeras i steg om ≤ 2,4 µg/dag upp till en maximal dos på 21,6 µg/dag. Minimiintervallet mellan dosökningar är 24 timmar; av säkerhetsskäl rekommenderas ett intervall på minst 48 timmar. Vid behov kan man sänka dosen med valfri mängd (även avbryta infusionen) för att avhjälpa biverkningar. Cirka 75 % av de patienter som svarar tillfredsställande på behandlingen behöver en dos på ≤ 9,6 µg/dag.

Nedsatt njurfunktion

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Iaktta försiktighet när ziconotid ges till patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Iaktta försiktighet när ziconotid ges till patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för ziconotid för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Intratekal användning.

Ziconotid måste administreras som en kontinuerlig infusion via en intratekal kateter, med en extern eller internt implanterad mekanisk infusionspump som klarar att leverera en exakt infusionsvolym. Eftersom risken för meningit vid långvarig kateterisering av intratekalrummet är högre när ett externt kateterinfusionssystem används, rekommenderas interna system för administrering av ziconotid under längre perioder (se avsnitt 4.4). Ett externt katetersystem bör endast användas när det inte går att implantera ett internt system.

När det behövs låga doser av ziconotid, till exempel när man påbörjar titreringen, måste ziconotid spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, utan konserveringsmedel, före användning.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kombination med IT kemoterapi (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Långvarig användning

Fastän ziconotid har studerats i långsiktiga, öppna prövningar med avseende på effekt och säkerhet, har inga kontrollerade studier över längre tid än 3 veckor genomförts (se avsnitt 5.1). Eventuella långsiktiga lokala toxiska effekter på ryggmärgen har ej uteslutits, och det föreligger endast begränsade prekliniska data i detta avseende (se avsnitt 5.3). Man måste därför iaktta försiktighet vid långtidsbehandling.

Infektionsrisk

Intratekal (IT) administrering av läkemedel innebär en risk för potentiellt allvarliga infektioner, som t.ex. meningit, vilka kan vara livshotande. Meningit till följd av organismer som kommit in längs katetern eller till följd av oavsiktlig kontaminering av infusionssystemet är en känd komplikation vid intratekal läkemedelsadministrering, speciellt med externa system.

Patienter och läkare måste vara uppmärksamma på typiska symtom och tecken på meningit.

Optimalt läge för den intratekala katetern har ej fastställts. En lägre placering av kateterspetsen, t.ex. på lumbal nivå, kan eventuellt reducera incidensen av ziconotidrelaterade neurologiska biverkningar. Det är därför viktigt att man noga tänker igenom hur kateterspetsen ska placeras så att man får en adekvat åtkomst till de nociceptiva ryggmärgssegmenten samtidigt som läkemedelskoncentrationerna i hjärnan minimeras.

Endast ett litet antal patienter har erhållit systemisk kemoterapi och IT ziconotid. Iaktta försiktighet när ziconotid ges till patienter som står på systemisk kemoterapi (se avsnitt 4.5).

Förhöjda kreatinkinasvärden

Ett förhöjt kreatinkinasvärde, vanligen asymtomatiskt, är vanligt hos patienter som står på intratekal ziconotid. Fortskridande stegring av kreatinkinas är ovanligt. Dock rekommenderas att kreatinkinasvärdet övervakas. I händelse av en fortskridande stegring eller en kliniskt signifikant förhöjning tillsammans med kliniska tecken på myopati eller rabdomyolys bör man överväga att sätta ut ziconotid.

Överkänslighetsreaktioner

Man har inte sett några överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktiska reaktioner, under de kliniska prövningarna, och immunogeniciteten hos intratekalt administrerad ziconotid förefaller vara låg. Risken för svåra allergiska reaktioner kan dock ej uteslutas och spontana rapporter om anafylaktiska reaktioner har mottagits.

Kognitiva och neuropsykiatriska biverkningar

Kognitiva och neuropsykiatriska biverkningar, speciellt förvirring, är vanliga hos patienter som behandlas med ziconotid. En nedsättning av de kognitiva funktionerna visar sig i typfallet efter flera veckors behandling. Episoder av akuta psykiska störningar, såsom hallucinationer, paranoidea reaktioner, fiendlighet, aggressivitet, delirium, psykos och maniska reaktioner har rapporterats hos patienter som behandlades med ziconotid. Ziconotiddosen ska reduceras eller sättas ut om det utvecklas tecken eller symtom på nedsättning av kognitiva funktioner eller neuropsykiatriska biverkningar, men andra bidragande orsaker bör även övervägas. De kognitiva effekterna av ziconotid återgår i typfallet inom 1–4 veckor efter det att läkemedlet satts ut, men kan i vissa fall kvarstå. Det rekommenderas att patienter genomgår neuropsykiatrisk utvärdering före och efter att behandlingen med intratekalt ziconotid inleds.

Hos patienter med svår kronisk smärta föreligger en högre incidens av självmord och självmordsförsök än i allmänpopulationen. Ziconotid kan utlösa eller förvärra en depression med risk för självmord hos patienter i riskzonen.

Dämpning av centrala nervsystemet (CNS)

Patienter har upplevt en sänkt medvetandenivå medan de behandlades med ziconotid. Patienten förblir vanligen vid medvetande och andningen hämmas ej. Episoden kan vara självbegränsande, men ziconotid bör sättas ut till dess att episoden hävts. Det är ej tillrådligt att åter sätta in ziconotid på dessa patienter. Man bör även överväga att sätta ut samtidigt givna läkemedel som dämpar CNS, eftersom de kan bidra till den sänkta vakenhetsgraden.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Specifika kliniska studier av interaktion med andra läkemedel har ej utförts med ziconotid. Emellertid gör de låga plasmakoncentrationerna av ziconotid, metabolismen via allmänt förekommande peptidaser och den relativt låga plasmaproteinbindningen (se avsnitt 5.2), att det är icke troligt med metabolismbaserade interaktioner eller interaktioner av typen bortträngning från plasmaproteiner ("displacement") mellan ziconotid och andra läkemedel.

Det föreligger inga kliniska data för interaktion mellan IT kemoterapi och IT ziconotid. Ziconotid är kontraindicerat i kombination med IT kemoterapi (se avsnitt 4.3).

Endast ett litet antal patienter har behandlats med systemisk kemoterapi och IT ziconotid. Iaktta försiktighet när ziconotid ges till patienter som står på systemisk kemoterapi (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som påverkar specifika peptidaser/proteaser kan ej förväntas påverka plasmaexponeringen för ziconotid. Baserat på mycket begränsade kliniska studier har varken ACE-hämmare (t.ex. benazepril, lisinopril och moexipril) eller HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir, saquinavir, indinavir) någon påtaglig effekt på plasmaexponeringen för ziconotid.

Ziconotid interagerar ej med opiatreceptorer. Om opiater sätts ut när ziconotidbehandlingen påbörjas måste det ske gradvis. På patienter där man sätter ut IT opiater ska den IT opiatinfusionen successivt trappas ned under några veckor och ersättas med en farmakologiskt likvärdig dos av perorala opiater. IT ziconotid kan användas som ett komplement till stabila doser av IT morfin (se avsnitt 5.1), men detta kräver särskild observans eftersom man i Studie 202 iakttog en hög frekvens av neuropsykiatriska biverkningar (förvirring/onormalt tänkande, paranoida reaktioner och hallucinationer, samt onormal gång), varav vissa allvarliga, trots en låg dos av ziconotid. Kräkningar och anorexi samt perifert ödem observerades också när IT ziconotid användes som ett komplement till IT morfin. IT morfin som ett komplement till stabila doser av IT ziconotid tolereras bättre (pruritus har rapporterats) (se avsnitt 5.1).

En ökad incidens av somnolens har setts när ziconotid ges samtidigt med systemiskt baklofen, klonidin, bupivakain eller propofol och därför avråds för närvarande från samtidig användning.

Det föreligger inga data för samtidig användning av partiella opioidagonister (t.ex. buprenorfin) och ziconotid.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av ziconotid i gravida kvinnor.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Ziconotid rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om ziconotid/metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med ziconotid efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga specifika studier med ziconotid har utförts på människa för att utvärdera effekterna på fertilitet. I en studie på råttor av hanars och honorers fertilitet sågs inga effekter på hanar medan reduktioner i corpora lutea; implantationsställen och antal levande embryon observerades hos honor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ziconotid har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Ziconotid kan orsaka förvirring, somnolens och andra neurologiska biverkningar. Patienterna ska därför tillrådas att ej köra bil eller använda maskiner om de påverkas på detta sätt.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofil

Säkerheten hos ziconotid administrerat som en kontinuerlig intratekal infusion utvärderades på mer än 1 400 patienter, som deltog i kliniska prövningar gällande akut och kronisk smärta.

Behandlingsdurationen varierade mellan en-timmes bolusinfusioner till kontinuerlig användning under mer än 6 år. Medianen för exponeringstiden var 43 dagar. Infusionshastigheten varierade från 0,03 till 912 µg/dag, med en median för den slutliga hastigheten på 7,2 µg/dag.

I kliniska prövningar drabbades 88 % av patienterna av biverkningar. De vanligaste rapporterade biverkningarna i kliniska långtidsstudier var yrsel (42 %), illamående (30 %), nystagmus (23 %), förvirringstillstånd (25 %), onormal gång (16 %), minnesnedsättning (13 %), dimsyn (14 %) huvudvärk (12 %), asteni (13 %), kräkningar (11 %) och somnolens (10 %). De flesta biverkningarna var lätta till måttliga och försvann med tiden.

Lista i tabellform över biverkningar

Såvida inte annat anges visar tabellen förekomstfrekvensen för biverkningar som rapporterats i de intratekala kliniska prövningarna med ziconotid (korttids- och långtidsexponering). Inom varje frekvensgrupp presenteras oönskade effekter i minskad frekvensordning.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			sepsis, meningit	
Immunsystemet				Anafylaktisk reaktion ^a
Metabolism och nutrition		nedsatt aptit, anorexi		
Psykiska störningar	förvirringstillstånd	ångest, hörselhallucinationer, insomni, agitation, desorientering, hallucinationer, synhallucinationer, depression, paranoia, irritabilitet, förvärrad depression, nervositet, affektlabilitet, förändringar av mental status, förvärrad ångest, förvärrad förvirring	delirium, psykotisk störning, självmordstankar, självmordsförsök, tankeblockering, onormala drömmar, aggressivitet	

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	yrsel, nystagmus, minnesnedsättning, huvudvärk, somnolens	dysartri, amnesi, smakrubbing, tremor, försämrad balans, ataxi, afasi, brännande känsla, sedation, parestesi, hypoestesi, uppmärksamhetsstörning, talrubbing, areflexi, koordinationsrubbing, postural yrsel, kognitiv rubbing, hyperestesi, hyporeflexi, smakförlust, sänkt medvetandegrad, dysestesi, luktrubbing, nedsatt mental funktion	tankestörning, medvetlöshet, koma, stupor, konvulsioner, cerebrovaskulär incident, encefalopati	
Ögon	dimsyn	diplopi, synrubbing, fotofobi		
Öron och balansorgan		vertigo, tinnitus		
Hjärtat			förmaksflimmer	
Blodkärl		ortostatisk hypotoni, hypotoni		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		dyspné	andnöd	
Magtarmkanalen	illamående, kräkningar	diarré, muntorrhet, förstoppning, förvärrat illamående, övre buksmärta	dyspepsi	
Hud och subkutan vävnad		klåda, ökad svettning	hudutslag	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		extremitetssmärta, myalgi, muskelpasmer, muskelkramp, muskelsvaghet, artralgi, perifer svullnad	rabdomyolys, myosit, ryggsmärta, muskelryckningar, nacksmärta	
Njurar och urinvägar		urinretention, urineringssvårigheter, dysuri, urininkontinens	akut njursvikt	
Allmänna symtom och/eller	onormal gång, asteni	trötthet, pyrexia, letargi, perifert ödem,	gångsvårigheter	

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
symtom vid administrerings stället		frossbrytningar, fall, bröstsmärta, köldkänsla, smärta, nervositet, förvärrad smärta		
Undersökningar		förhöjt kreatinfosfokinas i blod, viktnedgång	onormalt EKG, förhöjt aspartatamino-transferas, förhöjt kreatinfosfokinas-MM i blod, förhöjd kroppstemperatur	

a. Från spontan rapportering

Beskrivning av selekterade biverkningar

Meningit

Administrering av läkemedel via den intratekala vägen medför en risk för allvarliga infektioner, t.ex. meningit, vilken kan vara livshotande. Patienter och läkare måste vara vaksamma på typiska symtom och tecken på meningit (se avsnitt 4.4).

Förhöjda kreatinkinasvärden

Förhöjda kreatinkinasvärden var vanligtvis symtomfria. Kontroll av kreatinkinas rekommenderas. Utsättning av ziconotid ska övervägas i händelse av progressiv eller signifikant höjning av kreatinkinas i samband med kliniska tecken på myopati eller rabdomyolys (se avsnitt 4.4).

CNS-biverkningar

Kognitiva och neuropsykiatriska biverkningar är vanliga hos patienter som behandlas med ziconotid. Nedsättning av kognitiva funktioner visar sig i typfallet efter flera veckors behandling. Episoder av akuta psykiska störningar, såsom hallucinationer, paranoidea reaktioner, fientlighet, aggressivitet, delirium, psykos och maniska reaktioner har rapporterats hos patienter som behandlades med ziconotid. Ziconotiddosen ska reduceras eller sättas ut om det utvecklas tecken eller symtom på nedsättning av kognitiva funktioner eller neuropsykiatriska biverkningar, men andra bidragande orsaker bör även övervägas. De kognitiva effekterna av ziconotid återgår i typfallet inom 1–4 veckor efter det att läkemedlet satts ut, men kan i vissa fall kvarstå. Det rekommenderas att patienter genomgår neuropsykiatrisk utvärdering före och efter att behandlingen med intratekalt ziconotid inleds (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I studier med intravenös infusion erhöj friska frivilliga män ziconotid i doser på upp till 70 000 µg/dag eller 3 200 gånger den maximala rekommenderade dagliga intratekala infusionsdosen. Postural hypotension iaktogs hos nästan alla försökspersoner som erhöj höga intravenösa doser ziconotid.

Maximal rekommenderad intratekal dos är 21,6 µg/dag. Den maximala avsedda intratekala ziconotiddosen vid kliniska prövningar var 912 µg/dag efter en upptitrering under 7 dagar.

Symtom

I en klinisk studie fick en manlig cancerpatient oavsiktligt en IT överdos av ziconotid på 744 µg under en 24-timmarsperiod (31 µg/h) och fick fortsätta behandlingen med den avsedda dosen efter att ha genomgått en sänkning av värdet på Visual Analog Scale of Pain Intensity (VASPI) från 82 till 2,5 mm. Hos vissa patienter som erhöj intratekala doser över maximal rekommenderad dos sågs förstärkta farmakologiska effekter, t.ex. ataxi, nystagmus, yrsel, stupor, sänkt medvetandegrad, muskelspasmer, förvirringstillstånd, sedation, hypotension, afasi, talrubbingar, illamående och kräkningar. Det förekom inga tecken på andningshämning. De flesta patienter som hölls under observation återhämtade sig inom 24 timmar efter utsättning av läkemedlet.

Behandling

Allmän understödande medicinsk behandling ska ges till patienter som erhållit en överdos till dess att de förstärkta farmakologiska effekterna av läkemedlet har klingat av.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika; övriga analgetika och antipyretika, ATC-kod: N02BG08

Verkningsmekanism

Ziconotid är en syntetisk analog till en ω-conopeptid, MVIIA, som återfinns i giftet från havssnäckan *Conus magus*. Det är en blockerare av kalciumkanaler av N-typ (N-type calcium channel blocker; NCCB). NCC reglerar frisättningen av neurotransmittorer i specifika neuronpopulationer som ansvarar för fortledning av smärtsignaler i ryggmärgen. När ziconotid binds till dessa neuronala NCC hämmas den spänningssänsliga kalciumströmmen in i de primära nocieptiva afferenta fibrerna som leder till de ytliga skikten av ryggmärgens dorsalhörn. Detta hämmar i sin tur frisättningen av neurotransmittorer (inklusive substans P) och därigenom ryggmärgens fortledning av smärtsignalen.

Farmakodynamisk effekt

Även om man har sett statistiskt signifikanta samband och rimlig korrelation mellan exponeringen i cerebrospinalvätska (CSV) (AUC, C_{max}) och mått på det kliniska svaret efter 1 timmes IT administrering, har man ännu ej kunnat identifiera några väldefinierade samband mellan dos, koncentration och svar. Många patienter som svarar på behandlingen uppnår nära maximal analgetisk effekt inom några timmar efter tillförsel av lämplig dos. Den maximala effekten kan dock hos vissa patienter dröja cirka 24 timmar. Med tanke på att analgetisk effekt och biverkningar uppträder vid ungefär samma doser är det rekommenderade intervallet mellan dosökningar minst 48 timmar. Vid behov kan man sänka dosen med valfri mängd (även avbryta infusionen) för att avhjälpa biverkningar.

Biverkningar i nervsystemet, speciellt yrsel, illamående och onormal gång, förefaller vara korrelerade till exponeringen av cerebrospinalvätska, även om man ej kunnat fastslå något definitivt samband.

Vid IT infusion är plasmaexponeringen låg till följd av de låga rekommenderade IT infusionshastigheterna och den relativt snabba plasmaclearance (se avsnitt 5.2). Därför bör de farmakologiska effekterna till följd av systemexponering vara minimala.

Mediandosen vid behandlingssvar är cirka 6,0 µg/dag, och cirka 75 % av de patienter som svarar på behandlingen kräver ≤ 9,6 µg/dag. För att begränsa frekvensen allvarliga biverkningar rekommenderas en maximal dos på 21,6 µg/dag. I kliniska prövningar har det dock visat sig att patienter som tål doser på 21,6 µg/dag efter långsam titrering under en 3- till 4-veckorsperiod i allmänhet tål högre doser, upp till 48,0 µg/dag.

Det föreligger inga evidens för att patienter skulle utveckla farmakologisk tolerans mot ziconotid. Med tanke på den begränsade mängden data kan dock toleransutveckling ej uteslutas. Om den erforderliga dosen av ziconotid kontinuerligt ökar utan någon ökning av önskvärd effekt eller biverkningar bör man överväga att kontrollera att den intratekala katetern ej täppt till.

Alternativa doseringsregimer inklusive insättning av dosering med lägre doser av ziconotid och bolusadministrering har undersökts i ett begränsat antal studier som är tillgängliga i litteraturen.

Det påvisades att användningen av lägre doser genom kontinuerlig administrering uppnådde effekt med färre biverkningar.

Studier av bolusadministrering tyder på att bolusdosering kan vara användbar när det gäller att identifiera patienter som kan ha nytta av långvarig användning av ziconotid, men den kan leda till fler biverkningar än administrering med kontinuerlig infusion.

Dessa studier tyder på att dessa alternativa administreringsmetoder av ziconotid kan vara möjliga, men på grund av det begränsade antalet patienter är dessa resultat inte avgörande och för närvarande saknas det tillräcklig evidens för att man ska kunna lämna slutgiltiga rekommendationer för sådana alternativa doseringsregimer.

Klinisk effekt och säkerhet

Tre placebokontrollerade kliniska prövningar av ziconotid intratekalt har genomförts.

Två korttidsstudier, 95-001 (malign smärta), 96-002 (icke malign smärta), som omfattade 366 patienter, visade att intratekal ziconotid hade effekt på svår, kronisk smärta. Det primära effektmått som användes var den procentuella förändringen av Visual Analog Scale of Pain Intensity (VASPI). Studierna hade kort duration (5 respektive 6 dagar) och innebar en snabbare upptrappning av dosen och högre doser än de som rekommenderas i avsnitt 4.2.

Effektresultat från studie 95-001

Parameter	Initial behandlingstilldelning		p-värde
	Ziconotid (n = 71)	Placebo (n = 40)	
Medelvärde på VASPI i mm vid baslinje (SD)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	–
Medelvärde på VASPI i mm efter inledande titrering (SD)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	–
% förbättring av VASPI efter inledande titrering (SD)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Responders ^a n (%)	34 (47,9 %)	7 (17,5 %)	0,001
Dos efter titrering (µg/h)			
Medelvärde	0,91		
Median	0,60		
Intervall	0,074 – 9,36		

^aResponders definierades som de patienter som 1) upplevde en ≥ 30 % sänkning av VASPI-värdet jämfört med baslinje; 2) hade oförändrad eller sänkt samtidig dosering av opioidanalgetika; och 3) hade oförändrad opiattyp jämfört med före infusionen, om de stod på opiater.
SD – standardavvikelse.

Effektresultat från studie 96-002

Parameter	Initial behandlingstilldelning		p-värde
	Ziconotid (n = 169) ^b	Placebo (n = 86)	
Medelvärde på VASPI i mm vid baslinje (SD)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	–
Medelvärde på VASPI i mm efter inledande titrering (SD)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	–
% förbättring av VASPI efter inledande titrering (SD)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Responders ^a n (%)	57 (33,7 %)	11 (12,8 %)	< 0,001
Dos efter titrering (µg/h)			
Medelvärde	1,02		
Median	0,50		
Intervall	0,019 - 9,60		

^aResponders definierades som de patienter som 1) upplevde en ≥ 30 % sänkning av VASPI-värdet jämfört med baslinje; 2) hade oförändrad eller sänkt samtidig dosering av opioidanalgetika; och 3) hade oförändrad opiattyp jämfört med före infusionen, om de stod på opiater.

^b164 patienter angav VASPI-värden för ziconotid efter titrering.

SD – standardavvikelse.

I studierna 95-001 (malign smärta) och 96-002 (icke malign smärta) varierade etiologin för smärtan och innefattade skelettsmärta (n = 38), främst till följd av skelettmastaser (n = 34), myelopati (n = 38), där hälften av patienterna hade ryggmärgsskada med paralis (n = 19), neuropati (n = 79), radikulopati (n = 24), spinal smärta (n = 91), främst till följd av misslyckad ryggkirurgi (n = 82), samt annan etiologi (n = 82). Vissa patienter hade mer än en orsak till smärtan. IT ziconotid hade en tydlig effekt i alla grupper.

Studien 301 (n = 220) hade längre duration (21 dagar) och innebar en mer försiktig upptitrering och lägre doser av IT ziconotid. De patienter som rekryterades utgjorde också den mest refraktära patientpopulationen som studerades i dessa tre studier. För alla patienter i studie 301 hade intratekal behandling med kombinationsanalgetika varit otillräcklig, och deras läkare ansåg att 97 % av patienterna var refraktära mot de behandlingar som för tillfället var tillgängliga. Huvuddelen hade spinal smärta (n = 134), framför allt efter misslyckad ryggkirurgi (n = 110); en mindre andel hade neuropati (n = 36). Endast fem hade malign smärta. Primär endpoint var den procentuella förändringen av VASPI-värdet. IT ziconotid uppvisade lägre effekt i studie 301 än i de båda tidigare, kortsiktiga studierna. Frekvensen av och svårighetsgraden för biverkningar var också lägre.

Effektresultat från studie 301

Parameter	Initial behandlingstilldelning		p-värde
	Ziconotid (n = 112)	Placebo (n = 108)	
Medelvärde på VASPI i mm vid baslinje (SD)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Medelvärde på VASPI i mm efter inledande titrering (SD)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	-
% förbättring av VASPI efter inledande titrering (SD)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Responders ^a n (%)	18 (16,1 %)	13 (12,0 %)	0,390
Dos efter titrering (µg/h)			
Medelvärde	0,29		
Median	0,25		
Intervall	0,0 – 0,80		

^aResponders definierades som de patienter som upplevde en ≥ 30 % sänkning av VASPI-värdet jämfört med baslinje.

SD – Standardavvikelse.

Kombinationsstudier med IT morfin

De kliniska studierna 201 och 202 indikerar att en kombination av IT ziconotid och IT morfin effektivt kan minska smärtan och den systemiska opioidanvändningen under en utsträckt tidsperiod, för patienter vars smärta ej kunde kontrolleras tillräckligt med enbart deras maximala tolererade dos av IT ziconotid (median 8,7 µg/dag, medelvärde 25,7 µg/dag – studie 201) eller IT morfin (studie 202). När IT ziconotid används som komplement till IT morfin kan, liksom vid monoterapi med IT ziconotid, psykotiska biverkningar uppträda (t.ex. hallucinationer, paranoida reaktioner). Det kan också bli nödvändigt att sätta ut medlet p.g.a. en ökning av biverkningarna (se avsnitt 4.5).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för ziconotid i cerebrospinalvätska har studerats efter 1-timmens IT infusioner av 1–10 µg ziconotid på patienter med kronisk smärta. Farmakokinetiken i plasma efter intravenösa doser (0,3–10 µg/kg/24 h) studerades också. Data för IT och intravenös farmakokinetik sammanfattas nedan.

Farmakokinetik för ziconotid i cerebrospinalvätska och plasma [medelvärde ± SD (median)]

Administreringsväg	Vätskematrix	Antal patienter	CL (ml/min)	Vd (ml)	t _{1/2} (h)
Intratekal	CSV	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
Intravenös	Plasma	21	270 ± 44 (260)	30 460 ± 6 366 (29 320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

CL = clearance; Vd = distributionsvolym; t_{1/2} = halveringstid

Absorption

Efter en 1-timmens IT administrering (1 – 10 µg) varierade både den ackumulerade exponeringen (AUC; intervall: 83,6 – 608 ng/h/ml) och den maximala exponeringen (C_{max}; intervall: 16,4 – 132 ng/ml) och var dosberoende, men föreföll endast ungefärligen vara dosproportionella. Plasmakoncentrationerna efter kontinuerlig (≥ 48 h) IT infusion ($\leq 21,6$ µg/dag) föreföll vara förhållandevis låga och i normalfallet ej detekterbara (d.v.s. cirka 80 % av plasmaproverna från smärtpatienterna innehåller inget mätbart läkemedel; $< 0,04$ ng/ml). Ingen ackumulering av ziconotid i plasma har setts efter långvarig IT administrering (upp till 9 månader).

Distribution

Mediandistributionsvolymen i cerebrospinalvätskan för ziconotid (Vd: 99 ml) ligger mellan spinaldelen av cerebrospinalvätskan (cirka 75 ml) och den totala cerebrospinalvätskan (cirka 130 ml). Ziconotid förefaller främst fördelas inom cerebrospinalvätskan tills den överförs till systemcirkulationen. När ziconotid når systemcirkulationen förefaller den distribueras mer omfattande, baserat på en plasmadistributionsvolym på cirka 30 l, och den är endast till ungefär 53 % bunden (ospecifikt) till humana plasmaproteiner.

Metabolism

Ziconotid är en peptid som är sammansatt av 25 naturligt förekommande aminosyror med L-konfiguration, och det förefaller inte som om den i någon väsentlig utsträckning metaboliseras i cerebrospinalvätskan. Efter det att ziconotid passerat till systemcirkulationen förväntar man att den främst klyvs proteolytiskt av olika allmänt förekommande peptidaser/proteaser, som finns i de flesta organ (t.ex. njure, lever, lungor, muskler etc.), och att den således bryts ned till peptidfragment och sina enskilda beståndsdelar i form av fria aminosyror. Det förväntas att de bildade fria aminosyror tas upp av cellulära bärarsystem och antingen genomgår normal intermediär metabolism eller används som substrat för konstitutiva biosyntetiska processer. På grund av att dessa peptidaser är så allmänt förekommande förväntas nedsatt lever- eller njurfunktion ej påverka systemiskt clearance för ziconotid. Den biologiska aktiviteten hos de olika förväntade proteolytiska nedbrytningsprodukterna har ej analyserats. Det är ej sannolikt att nedbrytningsprodukterna av ziconotid har någon signifikant biologisk aktivitet, eftersom peptider bestående av de enskilda peptidloopstrukturerna har visat sig ha bindningsaffiniteter för spänningssensitiva kalciumkanaler av N-typ som ligger flera gånger under dem för modersubstansen (ziconotid).

Eliminering

Medel-clearance för ziconotid (0,38 ml/min) ligger nära cerebrospinalvätskans omsättningstakt hos vuxna människor (0,3–0,4 ml/min). Således förefaller det som om ziconotid främst elimineras från cerebrospinalvätskan (medel- $t_{1/2}$ = 4,6 h) genom bulkflöde av cerebrospinalvätska ut ur CNS genom araknoidalvilli med efterföljande transport till systemcirkulationen. Mycket låga cirkulerande plasmakoncentrationer av ziconotid kan eventuellt ses efter IT administrering, till följd av både den låga IT infusionstakten och den relativt snabba plasmaclearance. Den genomsnittliga halveringstiden ($t_{1/2}$) för eliminationen från plasma är 1,3 h. Ziconotid är en relativt lågmolekylär peptid (molekylvikt = 2 639) och filtreras i njurglomerulus, men endast små mängder ziconotid (< 1 %) återfinns i human urin efter intravenös infusion. Detta beror på att nästan all filtrerad aktiv substans snabbt endocyteras och slutligen transporteras tillbaka till systemcirkulationen.

Njur- och leverinsufficiens

Man har inte utfört några formella studier där effekten av nedsatt njur- eller leverfunktion utvärderas. Med tanke på att peptidaser förekommer i flera olika organ förväntas dock nedsatt njur- eller leverfunktion ej nämnvärt påverka systemexponeringen för ziconotid.

Andra specifika populationer

Även om endast begränsade data föreligger har ras, längd, vikt, kön eller ålder ingen påtaglig effekt på ziconotidexponeringen i cerebrospinalvätskan efter IT administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxikologiska studier observerades effekter endast vid exponeringar avsevärt högre än maximal klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

I studier av subkronisk kontinuerlig intratekal infusion på råttor och hundar sågs beteendeeffekter vid doser ≥ 8 gånger den maximala rekommenderade kliniska intratekala infusionsdosen på 21,6 $\mu\text{g}/\text{dag}$ (baserat på mg/kg). Dessa effekter präglades av förstärkta farmakologiska effekter av ziconotid och inte av neurotoxiska skador eller målorgantoxicitet. Observationerna omfattade övergående och reversibla neurologiska effekter i form av tremor, okoordinerade rörelser och hyper- och hypoaktivitet.

De långsiktiga följderna för den neuronala funktionen av kontinuerlig blockering av kalciumkanaler av typ N har ej visats på försöksdjur. Förändringar i neurologisk signalöverföring har ej studerats på försöksdjur. Ziconotid inducerade ej bakteriella genmutationer och var ej genotoxiskt. Man har ej genomfört några kroniska djurstudier för att utvärdera den carcinogena potentialen hos ziconotid. Ziconotid inducerade dock ej någon celltransformation i en *in vitro*-assay på embryoceller från syrisk hamster (SHE assay) och gav ingen ökning av cellproliferation (uppkomst av preneoplastiska lesioner) eller apoptos efter subkronisk intratekal exponering på hund.

I fertilitetsstudier på råttor förekom inga effekter på hanar, medan man hos honor såg en reduktion av gulekroppar, implantationsställen och antal levande embryon. Vid systemexponeringar upp till 2 300 gånger human exponering vid maximal rekommenderad intratekal dos sågs på råtthonor inga negativa effekter på reproduktion och ej heller på postnatal utveckling hos råttor.

Ziconotid var ej teratogent på råttor eller kaniner vid exponeringar på < 100 gånger humana plasmanivåer.

Resultaten tyder ej på någon signifikant risk för människor, eftersom det krävdes relativt höga systemexponeringar för att utlösa dessa effekter hos råttor och kaniner.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Metionin
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra (pH-justerande medel)
Natriumhydroxid (pH-justerande medel)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

4 år

Hållbarhet i bruksfärdigt skick (utspädd produkt)

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för upp till 60 dagar vid 37 °C.

Av mikrobiologiska skäl måste produkten, om den späds, omedelbart överföras till infusionspumpen. Om lösningen inte används omedelbart är förvaringstiden och omständigheterna före användning användarens ansvar. Förvaringstiden ska normalt ej överstiga 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2–8 °C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor av typ I-glas med butylgummipropp överdragen med fluorpolymer.

Varje injektionsflaska innehåller 20 ml infusionsvätska, lösning.

En injektionsflaska per kartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Om Prialt behöver spädas ska detta göras aseptiskt omedelbart före användning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning utan konserveringsmedel. Koncentrationen på den lösning som används i infusionspumpen får ej vara lägre än 5 µg/ml ziconotid i en extern pump och 25 µg/ml i en intern pump.

Strikt aseptiska rutiner måste tillämpas under beredning och hantering av infusionslösningen och påfyllning av pumpen. Patient och sjukvårdspersonal måste känna till hur det externa eller interna infusionssystemet hanteras och vara medvetna om behovet av att vara uppmärksamma på infektionsrisken.

Specifika anvisningar för användning av pumparna erhålls från pumptillverkaren.

Det har visat sig att Prialt är kemiskt och fysikaliskt kompatibelt med den implanterbara Synchronmed-pumpen och den externa CADD-Micro-pumpen vid de koncentrationsnivåer som anges ovan. Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för upp till 14 dagar vid 37 °C i Synchronmed-pumpen, när pumpen ej tidigare har exponerats för läkemedlet. Den initialt påfyllda mängden måste därför bytas ut efter 14 dagar.

Prialt var stabilt i 60 dagar vid 37 °C i en Synchronmed-pump som tidigare hade exponerats för läkemedlet. Läkemedlet har visats vara stabilt i 21 dagar vid rumstemperatur i CADD-Micro-pumpen.

Tekniska data anges endast som information och ska inte begränsa sjukvårdspersonalens val. Man måste använda CE-märkta pumpar som är likvärdiga med Synchronmed- eller CADD-Micro-pumparna för administrering av Prialt.

Pumpar som tidigare använts för tillförsel av andra läkemedel måste sköljas tre gånger med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (utan konserveringsmedel) innan de fylls med Prialt. Det är viktigt att minimera den luft som förs in i pumpbehållaren eller kassetten, eftersom syre kan bryta ner ziconotid.

Innan behandlingen påbörjas måste en intern pump sköljas tre gånger med 2 ml Prialt i en koncentration av 25 µg/ml. I en naiv pump kan Prialtkoncentrationen sjunka till följd av adsorption på ytorna i pumpen och/eller utspädning med pumpens residualvolym. På grund av detta ska man första gången Prialt används i pumpen efter 14 dagar tömma den och fylla den på nytt. Därefter ska pumpen tömmas och återfyllas med 60 dagars intervall.

Före administrering ska Prialt granskas så att den ej innehåller partikelformigt material eller är missfärgad. Lösningen får ej användas om den är missfärgad eller grumlig eller om den innehåller partiklar.

Endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Esteve Pharmaceuticals GmbH

Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/302/004 – 20 ml infusionsvätska, lösning

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 februari 2005
Datum för den senaste förnyelsen: 18 september 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Prialt 100 mikrogram/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 100 µg ziconotid (i form av acetat).

En 1 ml injektionsflaska innehåller 100 µg ziconotid (i form av acetat).

En 2 ml injektionsflaska innehåller 200 µg ziconotid (i form av acetat).

En 5 ml injektionsflaska innehåller 500 µg ziconotid (i form av acetat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning (infusion).

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ziconotid är indicerat för behandling av svår, kronisk smärta hos vuxna som kräver intratekalanestesi (IT-anestesi).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med ziconotid får endast utföras av läkare med erfarenhet av intratekal (IT) administrering av läkemedel.

Dosering

Vuxna (inklusive äldre ≥ 65 år)

Behandlingen med ziconotid ska påbörjas med 2,4 µg/dag och titreras för den enskilda patienten baserat på det anestesivar och de biverkningar som patienten upplever. Dosen justeras i steg om $\leq 2,4$ µg/dag upp till en maximal dos på 21,6 µg/dag. Minimiintervallet mellan dosökningar är 24 timmar; av säkerhetsskäl rekommenderas ett intervall på minst 48 timmar. Vid behov kan man sänka dosen med valfri mängd (även avbryta infusionen) för att avhjälpa biverkningar. Cirka 75 % av de patienter som svarar tillfredsställande på behandlingen behöver en dos på $\leq 9,6$ µg/dag.

Nedsatt njurfunktion

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Iaktta försiktighet när ziconotid ges till patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Iaktta försiktighet när ziconotid ges till patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för ziconotid för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Intratekal användning.

Ziconotid måste administreras som en kontinuerlig infusion via en intratekal kateter, med en extern eller internt implanterad mekanisk infusionspump som klarar att leverera en exakt infusionsvolym. Eftersom risken för meningit vid långvarig kateterisering av intratekalrummet är högre när ett externt kateterinfusionssystem används, rekommenderas interna system för administrering av ziconotid under längre perioder (se avsnitt 4.4). Ett externt katetersystem bör endast användas när det inte går att implantera ett internt system.

När det behövs låga doser av ziconotid, till exempel när man påbörjar titreringen, måste ziconotid spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, utan konserveringsmedel, före användning.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kombination med IT kemoterapi (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Långvarig användning

Fastän ziconotid har studerats i långsiktiga, öppna prövningar med avseende på effekt och säkerhet, har inga kontrollerade studier över längre tid än 3 veckor genomförts (se avsnitt 5.1). Eventuella långsiktiga lokala toxiska effekter på ryggmärgen har ej uteslutits, och det föreligger endast begränsade prekliniska data i detta avseende (se avsnitt 5.3). Man måste därför iaktta försiktighet vid långtidsbehandling.

Infektionsrisk

Intratekal (IT) administrering av läkemedel innebär en risk för potentiellt allvarliga infektioner, som t.ex. meningit, vilka kan vara livshotande. Meningit till följd av organismer som kommit in längs katetern eller till följd av oavsiktlig kontaminering av infusionssystemet är en känd komplikation vid intratekal läkemedelsadministrering, speciellt med externa system.

Patienter och läkare måste vara uppmärksamma på typiska symtom och tecken på meningit.

Optimalt läge för den intratekala katetern har ej fastställts. En lägre placering av kateterspetsen, t.ex. på lumbal nivå, kan eventuellt reducera incidensen av ziconotidrelaterade neurologiska biverkningar. Det är därför viktigt att man noga tänker igenom hur kateterspetsen ska placeras så att man får en adekvat åtkomst till de nociceptiva ryggmärgssegmenten samtidigt som läkemedelskoncentrationerna i hjärnan minimeras.

Endast ett litet antal patienter har erhållit systemisk kemoterapi och IT ziconotid. Iaktta försiktighet när ziconotid ges till patienter som står på systemisk kemoterapi (se avsnitt 4.5).

Förhöjda kreatinkinasvärden

Ett förhöjt kreatinkinasvärde, vanligen asymtomatiskt, är vanligt hos patienter som står på intratekal ziconotid. Fortskridande stegring av kreatinkinas är ovanligt. Dock rekommenderas att kreatinkinasvärdet övervakas. I händelse av en fortskridande stegring eller en kliniskt signifikant förhöjning tillsammans med kliniska tecken på myopati eller rabdomyolys bör man överväga att sätta ut ziconotid.

Överkänslighetsreaktioner

Man har inte sett några överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktiska reaktioner, under de kliniska prövningarna, och immunogeniciteten hos intratekalt administrerad ziconotid förefaller vara låg. Risken för svåra allergiska reaktioner kan dock ej uteslutas och spontana rapporter om anafylaktiska reaktioner har mottagits.

Kognitiva och neuropsykiatriska biverkningar

Kognitiva och neuropsykiatriska biverkningar, speciellt förvirring, är vanliga hos patienter som behandlas med ziconotid. En nedsättning av de kognitiva funktionerna visar sig i typfallet efter flera veckors behandling. Episoder av akuta psykiska störningar, såsom hallucinationer, paranoidea reaktioner, fiendlighet, aggressivitet, delirium, psykos och maniska reaktioner har rapporterats hos patienter som behandlades med ziconotid. Ziconotiddosen ska reduceras eller sättas ut om det utvecklas tecken eller symtom på nedsättning av kognitiva funktioner eller neuropsykiatriska biverkningar, men andra bidragande orsaker bör även övervägas. De kognitiva effekterna av ziconotid återgår i typfallet inom 1–4 veckor efter det att läkemedlet satts ut, men kan i vissa fall kvarstå. Det rekommenderas att patienter genomgår neuropsykiatrisk utvärdering före och efter att behandlingen med intratekalt ziconotid inleds.

Hos patienter med svår kronisk smärta föreligger en högre incidens av självmord och självmordsförsök än i allmänpopulationen. Ziconotid kan utlösa eller förvärra en depression med risk för självmord hos patienter i riskzonen.

Dämpning av centrala nervsystemet (CNS)

Patienter har upplevt en sänkt medvetandenivå medan de behandlades med ziconotid. Patienten förblir vanligen vid medvetande och andningen hämmas ej. Episoden kan vara självbegränsande, men ziconotid bör sättas ut till dess att episoden hävts. Det är ej tillrådligt att åter sätta in ziconotid på dessa patienter. Man bör även överväga att sätta ut samtidigt givna läkemedel som dämpar CNS, eftersom de kan bidra till den sänkta vakenhetsgraden.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Specifika kliniska studier av interaktion med andra läkemedel har ej utförts med ziconotid. Emellertid gör de låga plasmakoncentrationerna av ziconotid, metabolismen via allmänt förekommande peptidaser och den relativt låga plasmaproteinbindningen (se avsnitt 5.2), att det är icke troligt med metabolismbaserade interaktioner eller interaktioner av typen bortträngning från plasmaproteiner ("displacement") mellan ziconotid och andra läkemedel.

Det föreligger inga kliniska data för interaktion mellan IT kemoterapi och IT ziconotid. Ziconotid är kontraindicerat i kombination med IT kemoterapi (se avsnitt 4.3).

Endast ett litet antal patienter har behandlats med systemisk kemoterapi och IT ziconotid. Iaktta försiktighet när ziconotid ges till patienter som står på systemisk kemoterapi (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som påverkar specifika peptidaser/proteaser kan ej förväntas påverka plasmaexponeringen för ziconotid. Baserat på mycket begränsade kliniska studier har varken ACE-hämmare (t.ex.

benazepril, lisinopril och moexipril) eller HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir, saquinavir, indinavir) någon påtaglig effekt på plasmaexponeringen för ziconotid.

Ziconotid interagerar ej med opiatreceptorer. Om opiater sätts ut när ziconotidbehandlingen påbörjas måste ske gradvis. På patienter där man sätter ut IT opiater ska den IT opiatinfusionen successivt trappas ned under några veckor och ersättas med en farmakologiskt likvärdig dos av perorala opiater. IT ziconotid kan användas som ett komplement till stabila doser av IT morfin (se avsnitt 5.1), men detta kräver särskild observans eftersom man i Studie 202 iakttog en hög frekvens av neuropsykiatriska biverkningar (förvirring/onormalt tänkande, paranoidea reaktioner och hallucinationer, samt onormal gång), varav vissa allvarliga, trots en låg dos av ziconotid. Kräkningar och anorexi samt perifert ödem observerades också när IT ziconotid användes som ett komplement till IT morfin. IT morfin som ett komplement till stabila doser av IT ziconotid tolereras bättre (pruritus har rapporterats) (se avsnitt 5.1).

En ökad incidens av somnolens har setts när ziconotid ges samtidigt med systemiskt baklofen, klonidin, bupivakain eller propofol och därför avråds för närvarande från samtidig användning.

Det föreligger inga data för samtidig användning av partiella opioidagonister (t.ex. buprenorfin) och ziconotid.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av ziconotid i gravida kvinnor.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Ziconotid rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om ziconotid/metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

En risk för nyfödda barn/spädbarn kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med ziconotid efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga specifika studier med ziconotid har utförts på människa för att utvärdera effekterna på fertilitet. I en studie på råttor av hanars och honors fertilitet sågs inga effekter på hanar medan reduktioner i corpora lutea; implantationsställen och antal levande embryon observerades hos honor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ziconotid har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Ziconotid kan orsaka förvirring, somnolens och andra neurologiska biverkningar. Patienterna ska därför tillrådas att ej köra bil eller använda maskiner om de påverkas på detta sätt.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofil

Säkerheten hos ziconotid administrerat som en kontinuerlig intratekal infusion utvärderades på mer än 1 400 patienter, som deltog i kliniska prövningar gällande akut och kronisk smärta.

Behandlingsdurationen varierade mellan en-timmes bolusinfusioner till kontinuerlig användning under mer än 6 år. Medianen för exponeringstiden var 43 dagar. Infusionshastigheten varierade från 0,03 till 912 µg/dag, med en median för den slutliga hastigheten på 7,2 µg/dag.

I kliniska prövningar drabbades 88 % av patienterna av biverkningar. De vanligaste rapporterade biverkningarna i kliniska långtidsstudier var yrsel (42 %), illamående (30 %), nystagmus (23 %), förvirringstillstånd (25 %), onormal gång (16 %), minnesnedsättning (13 %), dimsyn (14 %) huvudvärk (12 %), asteni (13 %), kräkningar (11 %) och somnolens (10 %). De flesta biverkningarna var lätta till måttliga och försvann med tiden.

Lista i tabellform över biverkningar

Såvida inte annat anges visar tabellen förekomstfrekvensen för biverkningar som rapporterats i de intratekala kliniska prövningarna med ziconotid (korttids- och långtidsexponering). Inom varje frekvensgrupp presenteras oönskade effekter i minskad frekvensordning.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			sepsis, meningit	
Immunsystemet				Anafylaktisk reaktion ^a
Metabolism och nutrition		nedsatt aptit, anorexi		
Psykiska störningar	förvirringstillstånd	ångest, hörselhallucinationer, insomni, agitation, desorientering, hallucinationer, synhallucinationer, depression, paranoia, irritabilitet, förvärrad depression, nervositet, affektlabilitet, förändringar av mental status, förvärrad ångest, förvärrad förvirring	delirium, psykotisk störning, självmordstankar, självmordsförsök, tankeblockering, onormala drömmar, aggressivitet	

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	yrsel, nystagmus, minnesnedsättning, huvudvärk, somnolens	dysartri, amnesi, smakrubbing, tremor, försämrad balans, ataxi, afasi, brännande känsla, sedation, parestesi, hypoestesi, uppmärksamhetssstörning, talrubbing, areflexi, koordinationsrubbing, postural yrsel, kognitiv rubbing, hyperestesi, hyporeflexi, smakförlust, sänkt medvetandegrad, dysestesi, luktrubbing, nedsatt mental funktion	tankestörning, medvetslöshet, koma, stupor, konvulsioner, cerebrovaskulär incident, encefalopati	
Ögon	dimsyn	diplopi, synrubbing, fotofobi		
Öron och balansorgan		vertigo, tinnitus		
Hjärtat			förmaksflimmer	
Blodkärlet		ortostatisk hypotoni, hypotoni		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		dyspné	andnöd	
Magtarmkanalen	illamående, kräkningar	diarré, muntorrhet, förstoppning, förvärrat illamående, övre buksmärta	dyspepsi	
Hud och subkutan vävnad		klåda, ökad svettning	hudutslag	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		extremitetssmärta, myalgi, muskelpasmer, muskelkramp, muskelsvaghet, artralgi, perifer	rabdomyolys, myosit, ryggsmärta, muskelryckningar, nacksmärta	

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
		svullnad		
Njurar och urinvägar		urinretention, urinerings svårigheter, dysuri, urininkontinens	akut njursvikt	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings stället	onormal gång, asteni	trötthet, pyrexia, letargi, perifert ödem, frossbrytningar, fall, bröstsmärta, köldkänsla, smärta, nervositet, förvärrad smärta	gångsvårigheter	
Undersökningar		förhöjt kreatinfosfokinas i blod, vikt nedgång	onormalt EKG, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt kreatinfosfokinas-MM i blod, förhöjd kroppstemperatur	

a. Från spontan rapportering

Beskrivning av selekterade biverkningar

Meningit

Administrering av läkemedel via den intratekala vägen medför en risk för allvarliga infektioner, t.ex. meningit, vilken kan vara livshotande. Patienter och läkare måste vara vaksamma på typiska symtom och tecken på meningit (se avsnitt 4.4).

Förhöjda kreatinkinasvärden

Förhöjda kreatinkinasvärden var vanligtvis symtomfria. Kontroll av kreatinkinas rekommenderas. Utsättning av ziconotid ska övervägas i händelse av progressiv eller signifikant höjning av kreatinkinas i samband med kliniska tecken på myopati eller rabdomyolys (se avsnitt 4.4).

CNS-biverkningar

Kognitiva och neuropsykiatriska biverkningar är vanliga hos patienter som behandlas med ziconotid. En nedsättning av de kognitiva funktionerna visar sig i typfallet efter flera veckors behandling. Episoder av akuta psykiska störningar, såsom hallucinationer, paranoidea reaktioner, fiendlighet, aggressivitet, delirium, psykos och maniska reaktioner har rapporterats hos patienter som behandlades med ziconotid. Ziconotiddosen ska reduceras eller sättas ut om det utvecklas tecken eller symtom på nedsättning av kognitiva funktioner eller neuropsykiatriska biverkningar, men andra bidragande orsaker bör även övervägas. De kognitiva effekterna av ziconotid återgår i typfallet inom 1–4 veckor efter det att läkemedlet satts ut, men kan i vissa fall kvarstå. Det rekommenderas att patienter genomgår neuropsykiatrisk utvärdering före och efter att behandlingen med intratekalt ziconotid inleds (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I studier med intravenös infusion erhöll friska frivilliga män ziconotid i doser på upp till 70 000 µg/dag eller 3 200 gånger den maximala rekommenderade dagliga intratekala infusionsdosen. Postural hypotension iaktogs hos nästan alla försökspersoner som erhöll höga intravenösa doser ziconotid.

Maximal rekommenderad intratekal dos är 21,6 µg/dag. Den maximala avsedda intratekala ziconotiddosen vid kliniska prövningar var 912 µg/dag efter en upptitrering under 7 dagar.

Symtom

I en klinisk studie fick en manlig cancerpatient oavsiktligt en IT överdos av ziconotid på 744 µg under en 24-timmarsperiod (31 µg/h) och fick fortsätta behandlingen med den avsedda dosen efter att ha genomgått en sänkning av värdet på Visual Analog Scale of Pain Intensity (VASPI) från 82 till 2,5 mm. Hos vissa patienter som erhöll intratekala doser över maximal rekommenderad dos sågs förstärkta farmakologiska effekter, t.ex. ataxi, nystagmus, yrsel, stupor, sänkt medvetandegrad, muskelspasmer, förvirringstillstånd, sedation, hypotension, afasi, talrubbingar, illamående och kräkningar. Det förekom inga tecken på andningshämning. De flesta patienter som hölls under observation återhämtade sig inom 24 timmar efter utsättning av läkemedlet.

Behandling

Allmän understödande medicinsk behandling ska ges till patienter som erhållit en överdos till dess att de förstärkta farmakologiska effekterna av läkemedlet har klingat av.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika; övriga analgetika och antipyretika, ATC-kod: N02BG08

Verkningsmekanism

Ziconotid är en syntetisk analog till en ω-conopeptid, MVIIA, som återfinns i giftet från havssnäckan *Conus magus*. Det är en blockerare av kalciumkanaler av N-typ (N-type calcium channel blocker; NCCB). NCC reglerar frisättningen av neurotransmittorer i specifika neuronpopulationer som ansvarar för fortledning av smärtsignaler i ryggmärgen. När ziconotid binds till dessa neuronala NCC hämmas den spänningskänsliga kalciumströmmen in i de primära nociceptiva afferenta fibrerna som leder till de ytliga skikten av ryggmärgens dorsalhörn. Detta hämmar i sin tur frisättningen av neurotransmittorer (inklusive substans P) och därigenom ryggmärgens fortledning av smärtsignalen.

Farmakodynamisk effekt

Även om man har sett statistiskt signifikanta samband och rimlig korrelation mellan exponeringen i cerebrospinalvätska (CSV) (AUC, C_{max}) och mått på det kliniska svaret efter 1 timmes IT administrering, har man ännu ej kunnat identifiera några väldefinierade samband mellan dos, koncentration och svar. Många patienter som svarar på behandlingen uppnår nära maximal analgetisk effekt inom några timmar efter tillförsel av lämplig dos. Den maximala effekten kan dock hos vissa patienter dröja cirka 24 timmar. Med tanke på att analgetisk effekt och biverkningar uppträder vid ungefär samma doser är det rekommenderade intervallet mellan dosökningar minst 48 timmar. Vid behov kan man sänka dosen med valfri mängd (även avbryta infusionen) för att avhjälpa biverkningar.

Biverkningar i nervsystemet, speciellt yrsel, illamående och onormal gång, förefaller vara korrelerade till exponeringen av cerebrospinalvätska, även om man ej kunnat fastslå något definitivt samband.

Vid IT infusion är plasmaexponeringen låg till följd av de låga rekommenderade IT infusionshastigheterna och den relativt snabba plasmaclearance (se avsnitt 5.2). Därför bör de farmakologiska effekterna till följd av systemexponering vara minimala.

Mediandosen vid behandlings svar är cirka 6,0 µg/dag, och cirka 75 % av de patienter som svarar på behandlingen kräver ≤ 9,6 µg/dag. För att begränsa frekvensen allvarliga biverkningar rekommenderas en maximal dos på 21,6 µg/dag. I kliniska prövningar har det dock visat sig att patienter som tål doser på 21,6 µg/dag efter långsam titrering under en 3- till 4-veckorsperiod i allmänhet tål högre doser, upp till 48,0 µg/dag.

Det föreligger inga evidens för att patienter skulle utveckla farmakologisk tolerans mot ziconotid. Med tanke på den begränsade mängden data kan dock toleransutveckling ej uteslutas. Om den erforderliga dosen av ziconotid kontinuerligt ökar utan någon ökning av önskvärd effekt eller biverkningar bör man överväga att kontrollera att den intratekala katetern ej täppt till.

Alternativa doseringsregimer inklusive insättning av dosering med lägre doser av ziconotid och bolusadministrering har undersökts i ett begränsat antal studier som är tillgängliga i litteraturen.

Det påvisades att användningen av lägre doser genom kontinuerlig administrering uppnådde effekt med färre biverkningar.

Studier av bolusadministrering tyder på att bolusdosering kan vara användbar när det gäller att identifiera patienter som kan ha nytta av långvarig användning av ziconotid, men den kan leda till fler biverkningar än administrering med kontinuerlig infusion.

Dessa studier tyder på att dessa alternativa administreringsmetoder av ziconotid kan vara möjliga, men på grund av det begränsade antalet patienter är dessa resultat inte avgörande och för närvarande saknas det tillräcklig evidens för att man ska kunna lämna slutgiltiga rekommendationer för sådana alternativa doseringsregimer.

Klinisk effekt och säkerhet

Tre placebokontrollerade kliniska prövningar av ziconotid intratekalt har genomförts.

Två korttidsstudier, 95-001 (malign smärta), 96-002 (icke malign smärta), som omfattade 366 patienter, visade att intratekal ziconotid hade effekt på svår, kronisk smärta. Det primära effektmått som användes var den procentuella förändringen av Visual Analog Scale of Pain Intensity (VASPI). Studierna hade kort duration (5 respektive 6 dagar) och innebar en snabbare upptrappning av dosen och högre doser än de som rekommenderas i avsnitt 4.2.

Effektresultat från studie 95-001

Parameter	Initial behandlingstilldelning		p-värde
	Ziconotid (n = 71)	Placebo (n = 40)	
Medelvärde på VASPI i mm vid baslinje (SD)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	–
Medelvärde på VASPI i mm efter inledande titrering (SD)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	–
% förbättring av VASPI efter inledande titrering (SD)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Responders ^a n (%)	34 (47,9 %)	7 (17,5 %)	0,001
Dos efter titrering (µg/h)			
Medelvärde	0,91		
Median	0,60		
Intervall	0,074 – 9,36		

^aResponders definierades som de patienter som 1) upplevde en ≥ 30 % sänkning av VASPI-värdet jämfört med baslinje; 2) hade oförändrad eller sänkt samtidig dosering av opioidanalgetika; och 3) hade oförändrad opiattyp jämfört med före infusionen, om de stod på opiater.
SD – standardavvikelse.

Effektresultat från studie 96-002

Parameter	Initial behandlingstilldelning		p-värde
	Ziconotid (n = 169) ^b	Placebo (n = 86)	
Medelvärde på VASPI i mm vid baslinje (SD)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	–
Medelvärde på VASPI i mm efter inledande titrering (SD)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	–
% förbättring av VASPI efter inledande titrering (SD)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Responders ^a n (%)	57 (33,7 %)	11 (12,8 %)	< 0,001
Dos efter titrering (µg/h)			
Medelvärde	1,02		
Median	0,50		
Intervall	0,019 - 9,60		

^aResponders definierades som de patienter som 1) upplevde en ≥ 30 % sänkning av VASPI-värdet jämfört med baslinje; 2) hade oförändrad eller sänkt samtidig dosering av opioidanalgetika; och 3) hade oförändrad opiattyp jämfört med före infusionen, om de stod på opiater.

^b164 patienter angav VASPI-värden för ziconotid efter titrering.

SD – standardavvikelse.

I studierna 95-001 (malign smärta) och 96-002 (icke malign smärta) varierade etiologin för smärtan och innefattade skelettsmärta (n = 38), främst till följd av skelettmastaser (n = 34), myelopati (n = 38), där hälften av patienterna hade ryggmärgsskada med paralyt (n = 19), neuropati (n = 79), radikulopati (n = 24), spinal smärta (n = 91), främst till följd av misslyckad ryggkirurgi (n = 82), samt annan etiologi (n = 82). Vissa patienter hade mer än en orsak till smärtan. IT ziconotid hade en tydlig effekt i alla grupper.

Studien 301 (n = 220) hade längre duration (21 dagar) och innebar en mer försiktig upptitrering och lägre doser av IT ziconotid. De patienter som rekryterades utgjorde också den mest refraktära patientpopulationen som studerades i dessa tre studier. För alla patienter i studie 301 hade intratekal behandling med kombinationsanalgetika varit otillräcklig, och deras läkare ansåg att 97 % av patienterna var refraktära mot de behandlingar som för tillfället var tillgängliga. Huvuddelen hade spinal smärta (n = 134), framför allt efter misslyckad ryggkirurgi (n = 110); en mindre andel hade neuropati (n = 36). Endast fem hade malign smärta. Primär endpoint var den procentuella

förändringen av VASPI-värdet. IT ziconotid uppvisade lägre effekt i studie 301 än i de båda tidigare, kortsiktiga studierna. Frekvensen av och svårighetsgraden för biverkningar var också lägre.

Effektresultat från studie 301

Parameter	Initial behandlingstilldelning		p-värde
	Ziconotid (n = 112)	Placebo (n = 108)	
Medelvärde på VASPI i mm vid baslinje (SD)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Medelvärde på VASPI i mm efter inledande titrering (SD)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	-
% förbättring av VASPI efter inledande titrering (SD)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Responders ^a n (%)	18 (16,1 %)	13 (12,0 %)	0,390
Dos efter titrering (µg/h)			
Medelvärde	0,29		
Median	0,25		
Intervall	0,0 – 0,80		

^aResponders definierades som de patienter som upplevde en ≥ 30 % sänkning av VASPI-värdet jämfört med baslinje.

SD – Standardavvikelse.

Kombinationsstudier med IT morfin

De kliniska studierna 201 och 202 indikerar att en kombination av IT ziconotid och IT morfin effektivt kan minska smärtan och den systemiska opioidanvändningen under en utsträckt tidsperiod, för patienter vars smärta ej kunde kontrolleras tillräckligt med enbart deras maximala tolererade dos av IT ziconotid (median 8,7 µg/dag, medelvärde 25,7 µg/dag – studie 201) eller IT morfin (studie 202). När IT ziconotid används som komplement till IT morfin kan, liksom vid monoterapi med IT ziconotid, psykotiska biverkningar uppträda (t.ex. hallucinationer, paranoida reaktioner). Det kan också bli nödvändigt att sätta ut medlet p.g.a. en ökning av biverkningarna (se avsnitt 4.5).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för ziconotid i cerebrospinalvätska har studerats efter 1-timmens IT infusioner av 1–10 µg ziconotid på patienter med kronisk smärta. Farmakokinetiken i plasma efter intravenösa doser (0,3–10 µg/kg/24 h) studerades också. Data för IT och intravenös farmakokinetik sammanfattas nedan.

Farmakokinetik för ziconotid i cerebrospinalvätska och plasma [medelvärde ± SD (median)]

Administreringsväg	Vätskematrix	Antal patienter	CL (ml/min)	Vd (ml)	t _{1/2} (h)
Intratekal	CSV	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
Intravenös	Plasma	21	270 ± 44 (260)	30 460 ± 6 366 (29 320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

CL = clearance; Vd = distributionsvolym; t_{1/2} = halveringstid

Absorption

Efter en 1-timmars IT administrering (1 – 10 µg) varierade både den ackumulerade exponeringen (AUC; intervall: 83,6 – 608 ng/h/ml) och den maximala exponeringen (C_{max} ; intervall: 16,4 – 132 ng/ml) och var dosberoende, men föreföll endast ungefärligen vara dosproportionella. Plasmakoncentrationerna efter kontinuerlig (≥ 48 h) IT infusion ($\leq 21,6$ µg/dag) föreföll vara förhållandevis låga och i normalfallet ej detekterbara (d.v.s. cirka 80 % av plasmaproverna från smärtpatienterna innehåller inget mätbart läkemedel; $< 0,04$ ng/ml). Ingen ackumulering av ziconotid i plasma har setts efter långvarig IT administrering (upp till 9 månader).

Distribution

Mediandistributionsvolymen i cerebrospinalvätskan för ziconotid (V_d : 99 ml) ligger mellan spinaldelen av cerebrospinalvätskan (cirka 75 ml) och den totala cerebrospinalvätskan (cirka 130 ml). Ziconotid förefaller främst fördelas inom cerebrospinalvätskan tills den överförs till systemcirkulationen. När ziconotid når systemcirkulationen förefaller den distribueras mer omfattande, baserat på en plasmadistributionsvolym på cirka 30 l, och den är endast till ungefär 53 % bunden (ospecifikt) till humana plasmaproteiner.

Metabolism

Ziconotid är en peptid som är sammansatt av 25 naturligt förekommande aminosyror med L-konfiguration, och det förefaller inte som om den i någon väsentlig utsträckning metaboliseras i cerebrospinalvätskan. Efter det att ziconotid passerat till systemcirkulationen förväntar man att den främst klyvs proteolytiskt av olika allmänt förekommande peptidaser/proteaser, som finns i de flesta organ (t.ex. njure, lever, lungor, muskler etc.), och att den således bryts ned till peptidfragment och sina enskilda beståndsdelar i form av fria aminosyror. Det förväntas att de bildade fria aminosyrorna tas upp av cellulära bärarsystem och antingen genomgår normal intermediär metabolism eller används som substrat för konstitutiva biosyntetiska processer. På grund av att dessa peptidaser är så allmänt förekommande förväntas nedsatt lever- eller njurfunktion ej påverka systemiskt clearance för ziconotid. Den biologiska aktiviteten hos de olika förväntade proteolytiska nedbrytningsprodukterna har ej analyserats. Det är ej sannolikt att nedbrytningsprodukterna av ziconotid har någon signifikant biologisk aktivitet, eftersom peptider bestående av de enskilda peptidloopstrukturerna har visat sig ha bindningsaffiniteter för spänningskänsliga kalciumkanaler av N-typ som ligger flera gånger under dem för modersubstansen (ziconotid).

Eliminering

Medel-clearance för ziconotid (0,38 ml/min) ligger nära cerebrospinalvätskans omsättningstakt hos vuxna människor (0,3–0,4 ml/min). Således förefaller det som om ziconotid främst elimineras från cerebrospinalvätskan (medel- $t_{1/2}$ = 4,6 h) genom bulkflöde av cerebrospinalvätska ut ur CNS genom araknoidalvilli med efterföljande transport till systemcirkulationen. Mycket låga cirkulerande plasmakoncentrationer av ziconotid kan eventuellt ses efter IT administrering, till följd av både den låga IT infusionstakten och den relativt snabba plasmaclearance. Den genomsnittliga halveringstiden ($t_{1/2}$) för eliminationen från plasma är 1,3 h. Ziconotid är en relativt lågmolekylär peptid (molekylvikt = 2 639) och filtreras i njurglomerulus, men endast små mängder ziconotid (< 1 %) återfinns i human urin efter intravenös infusion. Detta beror på att nästan all filtrerad aktiv substans snabbt endocyteras och slutligen transporteras tillbaka till systemcirkulationen.

Njur- och leverinsufficiens

Man har inte utfört några formella studier där effekten av nedsatt njur- eller leverfunktion utvärderas. Med tanke på att peptidaser förekommer i flera olika organ förväntas dock nedsatt njur- eller leverfunktion ej nämnvärt påverka systemexponeringen för ziconotid.

Andra specifika populationer

Även om endast begränsade data föreligger har ras, längd, vikt, kön eller ålder ingen påtaglig effekt på ziconotidexponeringen i cerebrospinalvätskan efter IT administrering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxikologiska studier observerades effekter endast vid exponeringar avsevärt högre än maximal klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

I studier av subkronisk kontinuerlig intratekal infusion på råttor och hundar sågs beteendeffekter vid doser ≥ 8 gånger den maximala rekommenderade kliniska intratekala infusionsdosen på 21,6 $\mu\text{g}/\text{dag}$ (baserat på mg/kg). Dessa effekter präglades av förstärkta farmakologiska effekter av ziconotid och inte av neurotoxiska skador eller målorgantoxicitet. Observationerna omfattade övergående och reversibla neurologiska effekter i form av tremor, okoordinerade rörelser och hyper- och hypoaktivitet.

De långsiktiga följderna för den neuronala funktionen av kontinuerlig blockering av kalciumkanaler av typ N har ej visats på försöksdjur. Förändringar i neurologisk signalöverföring har ej studerats på försöksdjur. Ziconotid inducerade ej bakteriella genmutationer och var ej genotoxiskt. Man har ej genomfört några kroniska djurstudier för att utvärdera den carcinogena potentialen hos ziconotid. Ziconotid inducerade dock ej någon celltransformation i en *in vitro*-assay på embryoceller från syrisk hamster (SHE assay) och gav ingen ökning av cellproliferation (uppkomst av preneoplastiska lesioner) eller apoptos efter subkronisk intratekal exponering på hund.

I fertilitetsstudier på råttor förekom inga effekter på hanar, medan man hos honor såg en reduktion av gulekroppar, implantationsställen och antal levande embryon. Vid systemexponeringar upp till 2 300 gånger human exponering vid maximal rekommenderad intratekal dos sågs på råtthonor inga negativa effekter på reproduktion och ej heller på postnatal utveckling hos råttor.

Ziconotid var ej teratogent på råttor eller kaniner vid exponeringar på < 100 gånger humana plasmanivåer.

Resultaten tyder ej på någon signifikant risk för människor, eftersom det krävdes relativt höga systemexponeringar för att utlösa dessa effekter hos råttor och kaniner.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Metionin
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra (pH-justerande medel)
Natriumhydroxid (pH-justerande medel)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

4 år

Hållbarhet i bruksfärdigt skick (utspädd produkt)

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för upp till 60 dagar vid 37 °C.

Av mikrobiologiska skäl måste produkten, om den späds, omedelbart överföras till infusionspumpen. Om lösningen inte används omedelbart är förvaringstiden och omständigheterna före användning

användarens ansvar. Förvaringstiden ska normalt ej överstiga 24 timmar vid 2 – 8 °C, såvida inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2–8 °C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor av typ I-glas med butylgummipropp överdragen med fluorpolymer.

Varje injektionsflaska innehåller 1, 2 eller 5 ml infusionsvätska, lösning.

En injektionsflaska per kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Om Prialt behöver spädas ska detta göras aseptiskt omedelbart före användning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning utan konserveringsmedel. Koncentrationen på den lösning som används i infusionspumpen får ej vara lägre än 5 µg/ml ziconotid i en extern pump och 25 µg/ml i en intern pump.

Strikt aseptiska rutiner måste tillämpas under beredning och hantering av infusionslösningen och påfyllning av pumpen. Patient och sjukvårdspersonal måste känna till hur det externa eller interna infusionssystemet hanteras och vara medvetna om behovet av att vara uppmärksamma på infektionsrisken.

Specifika anvisningar för användning av pumparna erhålls från pumptillverkaren.

Det har visat sig att Prialt är kemiskt och fysikaliskt kompatibelt med den implanterbara Synchronomed-pumpen och den externa CADD-Micro-pumpen vid de koncentrationsnivåer som anges ovan. Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för upp till 14 dagar vid 37 °C i Synchronomed-pumpen, när pumpen ej tidigare har exponerats för läkemedlet. Den initialt påfyllda mängden måste därför bytas ut efter 14 dagar.

Prialt var stabilt i 60 dagar vid 37 °C i en Synchronomed-pump som tidigare hade exponerats för läkemedlet. Läkemedlet har visats vara stabilt i 21 dagar vid rumstemperatur i CADD-Micro-pumpen.

Tekniska data anges endast som information och ska inte begränsa sjukvårdspersonalens val. Man måste använda CE-märkta pumpar som är likvärdiga med Synchronomed- eller CADD-Micro-pumparna för administrering av Prialt.

Pumpar som tidigare använts för tillförsel av andra läkemedel måste sköljas tre gånger med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (utan konserveringsmedel) innan de fylls med Prialt. Det är viktigt att minimera den luft som förs in i pumpbehållaren eller kassetten, eftersom syre kan bryta ner ziconotid.

Innan behandlingen påbörjas måste en intern pump sköljas tre gånger med 2 ml Prialt i en koncentration av 25 µg/ml. I en naiv pump kan Prialtkoncentrationen sjunka till följd av adsorption på ytorna i pumpen och/eller utspädning med pumpens residualvolym. På grund av detta ska man första gången Prialt används i pumpen efter 14 dagar tömma den och fylla den på nytt. Därefter ska pumpen tömmas och återfyllas med 60 dagars intervall.

Före administrering ska Prialt granskas så att den ej innehåller partikelformigt material eller är missfärgad. Lösningen får ej användas om den är missfärgad eller grumlig eller om den innehåller partiklar.

Endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/302/001 – 1 ml infusionsvätska, lösning
EU/1/04/302/002 – 2 ml infusionsvätska, lösning
EU/1/04/302/003 – 5 ml infusionsvätska, lösning

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 februari 2005
Datum för den senaste förnyelsen: 18 september 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.eu>.

BILAGA II

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR
GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

HWI development GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Prialt 25 mikrogram/ml infusionsvätska, lösning
ziconotid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml innehåller 25 mikrogram ziconotid (i form av acetat)
1 injektionsflaska innehåller 500 mikrogram ziconotid (i form av acetat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

metionin, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra och natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska med 20 ml
500 mikrogram/20 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intratekal användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/302/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Prialt 25 mikrog/ml infusionsvätska, lösning
ziconotid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml innehåller 25 mikrogram ziconotid (i form av acetat).
1 injektionsflaska innehåller 500 mikrogram ziconotid (i form av acetat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

metionin, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra och natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning.

1 injektionsflaska med 20 ml
500 mikrogram/20 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intratekal användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/302/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Prialt 100 mikrogram/ml infusionsvätska, lösning
ziconotid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml:

1 ml innehåller 100 mikrogram ziconotid (i form av acetat).
1 injektionsflaska innehåller 100 mikrogram ziconotid (i form av acetat).

2 ml:

1 ml innehåller 100 mikrogram ziconotid (i form av acetat).
1 injektionsflaska innehåller 200 mikrogram ziconotid (i form av acetat).

5 ml:

1 ml innehåller 100 mikrogram ziconotid (i form av acetat).
1 injektionsflaska innehåller 500 mikrogram ziconotid (i form av acetat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

metionin, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra och natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning

1 ml:

1 injektionsflaska med 1 ml
1 ml
100 mikrogram/1 ml

2 ml:

1 injektionsflaska med 2 ml
2 ml
200 mikrogram/2 ml

5 ml:

1 injektionsflaska med 5 ml
5 ml
500 mikrogram/5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intratekal användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1 ml:
EU/1/04/302/001

2 ml:
EU/1/04/302/002

5 ml:
EU/1/04/302/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Prialt 100 mikrog/ml infusionsvätska, lösning
ziconotid
Intratekal användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml:

1 ml

100 mikrog/1 ml

2 ml:

2 ml

200 mikrog/2 ml

5 ml:

5 ml

500 mikrog/5 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Prialt 25 mikrogram/ml infusionsvätska, lösning ziconotid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Prialt är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Prialt
3. Hur du använder Prialt
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Prialt ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Prialt är och vad det används för

Prialt innehåller den aktiva substansen ziconotid som tillhör en grupp läkemedel som kallas analgetika eller smärtstillande medel. Prialt används för behandling av svår, kronisk smärta hos vuxna som behöver få smärtstillande medel genom intratekal injektion (injektion i utrymmet runt ryggmärgen och hjärnan).

2. Vad du behöver veta innan du får Prialt

Du ska inte få Prialt

- om du är allergisk mot ziconotid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du behandlas med någon cancermedicin som förs in i utrymmet runt ryggmärgen.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du får Prialt.

- Effekterna av långtidsbehandling med Prialt är ovissa för närvarande och risken för toxiska effekter på ryggmärgen har ännu inte uteslutits. Om du behöver långvarig behandling kan det behövas övervakning (enligt din läkares beslut).
- Om du får Prialt genom en pump som bärs utanpå kroppen, är det viktigt att du en gång om dagen kontrollerar om det finns några tecken på infektion där slangen går in i kroppen.
- Om du ser några tecken på infektion runt slangen, som hudrodnad, svullnad, smärta eller var, måste du genast informera din läkare och söka behandling för infektionen.
- Om du känner att det är ömt runt slangen men du inte har några tecken på infektion, ska du ändå rådgöra med din läkare så snart som möjligt, eftersom ömhet kan vara ett tidigt tecken på infektion.
- Om du får Prialt genom en pump som bärs utanpå kroppen och någon del av infusionsslangen lossnar, måste du omedelbart kontakta din läkare eller sjuksköterska.
- Om du får något av följande symptom: hög feber, huvudvärk, nackstyvhet, trötthet, förvirring, illamående, kräkning eller kramper av och till, kan det vara ett tecken på hjärnhinneinflammation. Du måste omedelbart informera din läkare om du får några av dessa symptom.
- Om du märker några negativa effekter på dina tankar, din sinnesstämning eller ditt minne ska du tala om det för din läkare.

- Om du får kemoterapi ("cellgifter") ska du tala om det för din läkare.
- Du kan ha en ökad nivå av ett enzym som kallas kreatinkinas i blodet. Detta orsakar vanligtvis inga symtom eller problem, men det är sannolikt att din läkare kommer att kontrollera nivån. Dessutom kanske du ibland får muskelproblem. Om så skulle vara fallet ska du omgående tala om det för din läkare, eftersom han/hon kanske bestämmer sig för att stoppa din behandling med Prialt.
- Du ska omgående tala om för din läkare om du skulle få något av följande symtom efter behandlingen: plötslig väsande andning, andningssvårigheter, smärta i bröstet, svullnad i ögonlock, ansikte eller läppar, utslag eller klåda (särskilt om detta drabbar hela kroppen). Detta kan vara tecken på en allvarlig biverkning.
- Hos patienter som lider av svår, långvarig smärta är det en högre sannolikhet för självmord och självmordsförsök än i befolkningen i allmänhet. Prialt kan även orsaka eller förvärra depression hos personer som redan är känsliga. Om du har depression eller tidigare har haft depression ska du informera din läkare innan du börjar ta Prialt. Om du, efter att du har börjat med Prialt, upplever en försämring av din depression eller om du får andra symtom som påverkar ditt humör ska du informera din läkare.
- Du kan bli dåsig eller kanske inte vara helt medveten om omgivningen medan du får behandling. Om detta händer ska du omgående berätta det för din läkare, eftersom han/hon kanske bestämmer sig för att stoppa din behandling med Prialt.

Barn och ungdomar

Prialt rekommenderas ej för användning till barn och ungdomar.

Andra läkemedel och Prialt

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel (t.ex. baklofen mot muskelspasticitet, klonidin mot högt blodtryck, bupivakain som används för lokalbedövning, morfin som används mot smärta, propofol som används för narkos eller något läkemedel som ges genom intratekal injektion [injektion i utrymmet som omger ryggmärgen och hjärnan]). Du kan känna dig dåsig om du får Prialt tillsammans med vissa andra läkemedel mot smärta.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Prialt rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Det har rapporterats att Prialt kan orsaka förvirring och dåsighet. Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du kör bil eller använder maskiner.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per högsta rekommenderade intratekala dos (21,6 mikrogram/dag), dvs. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder Prialt

Din behandling med Prialt kommer att skötas om av en läkare som har erfarenhet av att ge medicin in i utrymmet runt ryggmärgen och av att använda implanterade och externa infusionspumpar.

Den rekommenderade startdosen är så låg som 2,4 mikrogram om dagen. Din läkare kommer att justera Prialt-dosen beroende på hur svår smärta du har genom att tillsätta högst 2,4 mikrogram/dag. Maximal dos är 21,6 mikrogram/dag. I början av behandlingen kan det hända att din läkare stegvis ökar dosen, med minst 1–2 dagars mellanrum. Om biverkningarna blir alltför besvärande kan man vid behov sänka dosen eller avbryta injektionen helt.

Prialt ges som en mycket långsam, kontinuerlig injektion in i utrymmet kring ryggmärgen (intratekal användning). Läkemedlet tillförs kontinuerligt från en pump som antingen är implanterad i bukväggen eller utvändigt placerad i en bältespåse. Din läkare kommer att diskutera med dig vilken typ av pump som passar bäst för dig och när du behöver fylla på din pump.

Tala med din läkare om du känner att smärtorna fortfarande är alltför svåra eller om biverkningarna blir för besvärliga.

Innan din läkare ger dig Prialt kan det hända att han/hon bestämmer att man långsamt ska sluta ge dig opiater (andra typer av läkemedel som används för att behandla smärta) in i ryggmärgen och i stället byta ut dem mot andra smärtstillande läkemedel.

Om du får för stor mängd av Prialt

Om du får mer Prialt än vad din läkare planerade känner du eventuellt av följande obehag: förvirring, talproblem, svårighet att finna ord, kraftiga skakningar, yrsel, överdriven sömnhet, illamående eller kräkningar. I så fall ska du genast ta kontakt med din läkare eller ditt sjukhus.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Du måste genast berätta för din läkare om du märker dessa allvarliga biverkningar eftersom du kan behöva akut medicinsk behandling.

- Hjärnhinneinflammation (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) – inflammation i hinnorna som täcker hjärnan och ryggmärgen och oftast orsakas av en infektion. Symtom på hjärnhinneinflammation är huvudvärk, stel nacke, känslighet mot starkt ljus, feber, kräkning, förvirring och dåsighet.
- Konvulsioner (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) – konvulsioner (krampanfall) är när en persons kropp skakar snabbt och utan kontroll. Under ett krampanfall drar personens muskler ihop sig och slappnar av upprepade gånger och personen kan bli medvetslös.
- Själv mordstankar eller självmordsförsök (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).
- Rabdomyolys (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) – nedbrytning av muskelfibrer vilket kan leda till njurskador. Symtom på rabdomyolys är onormal färg på urinen (brunfärgad), reducerad urinproduktion, muskelsvaghet, muskelsmärta och ömma muskler.
- Koma (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) – ett tillstånd av medvetslöshet då det är svårt att reagera eller vakna.
- Anafylaktisk reaktion (det är inte känt hur många personer som drabbas) – är en allvarlig biverkan, där symtomen är plötslig andfåddhet, andningssvårigheter, bröstsmärta, svullna ögonlock, läppar och svullet ansikte, utslag eller klåda (påverkar särskilt hela kroppen).

Övriga biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

Förvirring, yrsel, dimsyn, huvudvärk, snabba ögonrörelser fram och tillbaka, förlust eller försämring av minnet (glömska), kräkningar, illamående, allmän svaghet och dåsighet.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 till 10 användare)

Minskad aptit, ångest eller förvärrad ångest, hallucinationer, oförmåga att somna eller sova, oro, desorientering, depression eller förvärrad depression, nervositet, humörsvängningar, förändrad mental status (onormala tankar, förvirring), paranoia, irritabilitet, förvärrad förvirring, inlärnings-, minnes- eller tankesvårigheter, försvunna eller nedsatta reflexer, problem att uttrycka sig eller förstå ord, sluddrigt tal, talsvårigheter eller förlorad talförmåga, tröghet, nedsatt balans eller koordinationsförmåga, brännande känsla, ökad onormal känsla, sänkt medvetandenivå (reagerar inte eller är nästan medvetlös), lugnande effekt, koncentrationssvårigheter, problem med luktsinnet, avvikande eller obefintligt smaksinne, skakningar, myrkrypningar, dubbelseende, synrubbingar, ljuskänslighet, tinnitus (öronringningar), yrsel eller "karusellkänsla", yrsel i stående ställning, lågt blodtryck, andfåddhet, muntorrhet, buksmärta, förvärrat illamående, diarré, förstoppning, svettningar, klåda, muskelsvaghet, muskelspasmer, muskelkramp, muskel- eller ledvärk, svårigheter eller smärta vid urinering, svårigheter att komma igång med eller kontrollera urinering, nervositetskänsla, fall, smärta eller förvärrad smärta, trötthet, köldkänsla, svullnad i ansikte, ben eller fötter, bröstsmärta, förändringar i blodkemin, nedsatt mental funktion och viktnedgång.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

Infektion i blodet, delirium (känsla av psykisk förvirring), psykotisk störning (onormala tankar och onormal perception), tankestörningar, onormala drömmar, inkohärens (brist på sammanhang), förlust av medvetandet, stupor (ingen reaktion/svår att väcka), slaganfall, encefalopati (hjärnsjukdom), aggressivitet, onormal hjärtrytm, andningsvårigheter, matsmältningsbesvär, utslag, muskelinflammation, ryggsmärta, muskelryckningar, nacksmärta, akut njursvikt, onormalt EKG (registrering av hjärtats aktivitet), förhöjd kroppstemperatur, gångsvårigheter.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Prialt ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för 60 dagar vid 37 °C.

Av mikrobiologiska skäl måste produkten, om den späds, omedelbart överförs till infusionspumpen. Om lösningen inte används omedelbart är förvaringstiden och omständigheterna före användning användarens ansvar. Förvaringstiden ska normalt ej överstiga 24 timmar vid 2 °C–8 °C, såvida inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser.

Använd inte detta läkemedel om du märker någon missfärgning eller grumlighet eller om du ser partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ziconotid.
- En ml lösning innehåller 25 mikrogram ziconotid (i form av acetat).
- En 20 ml injektionsflaska innehåller 500 mikrogram ziconotid (i form av acetat).
- Övriga innehållsämnen är metionin, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra och natriumhydroxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Prialt är en lösning för infusion (infusion). Lösningen är klar och färglös. I varje förpackning med Prialt finns det endast en injektionsflaska om 20 ml.

Innehavare av godkännande för försäljning

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Tyskland

Tillverkare

HWI development GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:**Anvisningar för användning och hantering**

Prialt levereras som en klar, färglös lösning i injektionsflaskor för engångsbruk. Före administrering ska lösningen granskas så att den ej innehåller partiklar eller är missfärgad. Lösningen får ej användas om den är missfärgad eller grumlig, eller om den innehåller partiklar.

Endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Om Prialt måste spädas ska man göra detta aseptiskt omedelbart före användning, med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, utan konserveringsmedel. Koncentrationen på den lösning som används i infusionspumpen får ej vara lägre än 5 µg/ml ziconotid i en extern pump och 25 µg/ml i en intern pump.

Strikt aseptiska rutiner måste tillämpas vid beredning och hantering av infusionslösningen och påfyllning av pumpen. Patient och sjukvårdspersonal måste känna till hur det externa eller interna infusionssystemet hanteras och vara medvetna om behovet av att vara uppmärksamma på infektionsrisken.

Specifika anvisningar för användning av pumparna erhålls från pumptillverkaren.

Det har visat sig att Prialt är kemiskt och fysikaliskt kompatibelt med den implanterbara Synchronmed-pumpen och den externa CADD-Micro-pumpen vid de koncentrationsnivåer som anges ovan. Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för upp till 14 dagar vid 37 °C i Synchronmed-pumpen, när pumpen ej tidigare har exponerats för läkemedlet. Den initialt påfyllda mängden måste därför bytas ut efter 14 dagar.

Prialt var stabilt i 60 dagar vid 37 °C i en Synchronedpump som tidigare hade exponerats för läkemedlet. Läkemedlet har visats vara stabilt i 21 dagar vid rumstemperatur i CADD-Micro-pumpen.

Tekniska data anges endast som information och ska inte begränsa sjukvårdspersonalens val. Man måste använda CE-märkta pumpar som är likvärdiga med Synchroned- eller CADD-Micro-pumparna för administrering av Prialt.

Pumpar som tidigare använts för tillförsel av andra läkemedel måste sköljas tre gånger med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (utan konserveringsmedel) innan de fylls med ziconotid. Det är viktigt att minimera den luft som förs in i pumpbehållaren eller kassetten, eftersom syre kan bryta ner ziconotid.

Innan behandlingen påbörjas måste en intern pump sköljas tre gånger med 2 ml lösning med koncentrationen 25 µg/ml. I en naiv pump kan Prialtkoncentrationen sjunka till följd av adsorption på ytorna i pumpen och/eller utspädning med pumpens residualvolym. På grund av detta ska man första gången Prialt används i pumpen efter 14 dagar tömma den och fylla den på nytt. Därefter ska pumpen tömmas och återfyllas med 60 dagars intervall.

Bipacksedel: Information till patienten

Prialt 100 mikrogram/ml infusionsvätska, lösning ziconotid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Prialt är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Prialt
3. Hur du använder Prialt
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Prialt ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Prialt är och vad det används för

Prialt innehåller den aktiva substansen ziconotid som tillhör en grupp läkemedel som kallas analgetika eller smärtstillande medel. Prialt används för behandling av svår, kronisk smärta hos vuxna som behöver få smärtstillande medel genom intratekal injektion (injektion i utrymmet runt ryggmärgen och hjärnan).

2. Vad du behöver veta innan du får Prialt

Du ska inte få Prialt

- om du är allergisk mot ziconotid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du behandlas med någon cancermedicin som förs in i utrymmet runt ryggmärgen.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du får Prialt.

- Effekterna av långtidsbehandling med Prialt är ovissa för närvarande och risken för toxiska effekter på ryggmärgen har ännu inte uteslutits. Om du behöver långvarig behandling kan det behövas övervakning (enligt din läkares beslut).
- Om du får Prialt genom en pump som bärs utanpå kroppen, är det viktigt att du en gång om dagen kontrollerar om det finns några tecken på infektion där slangen går in i kroppen.
- Om du ser några tecken på infektion runt slangen, som hudrodnad, svullnad, smärta eller var, måste du genast informera din läkare och söka behandling för infektionen.
- Om du känner att det är ömt runt slangen men du inte har några tecken på infektion, ska du ändå rådgöra med din läkare så snart som möjligt, eftersom ömhet kan vara ett tidigt tecken på infektion.
- Om du får Prialt genom en pump som bärs utanpå kroppen och någon del av infusionsslangen lossnar, måste du omedelbart kontakta din läkare eller sjuksköterska.
- Om du får något av följande symptom: hög feber, huvudvärk, nackstyvhet, trötthet, förvirring, illamående, kräkning eller kramper av och till, kan det vara ett tecken på hjärnhinneinflammation. Du måste omedelbart informera din läkare om du får några av dessa symptom.
- Om du märker några negativa effekter på dina tankar, din sinnesstämning eller ditt minne ska du tala om det för din läkare.

- Om du får kemoterapi ("cellgifter") ska du tala om det för din läkare.
- Du kan ha en ökad nivå av ett enzym som kallas kreatinkinas i blodet. Detta orsakar vanligtvis inga symtom eller problem, men det är sannolikt att din läkare kommer att kontrollera nivån. Dessutom kanske du ibland får muskelproblem. Om så skulle vara fallet ska du omgående tala om det för din läkare, eftersom han/hon kanske bestämmer sig för att stoppa din behandling med Prialt.
- Du ska omgående tala om för din läkare om du skulle få något av följande symtom efter behandlingen: plötslig väsende andning, andningssvårigheter, smärta i bröstet, svullnad i ögonlock, ansikte eller läppar, utslag eller klåda (särskilt om detta drabbar hela kroppen). Detta kan vara tecken på en allvarlig biverkning.
- Hos patienter som lider av svår, långvarig smärta är det en högre sannolikhet för självmord och självmordsförsök än i befolkningen i allmänhet. Prialt kan även orsaka eller förvärra depression hos personer som redan är känsliga. Om du har depression eller tidigare har haft depression ska du informera din läkare innan du börjar ta Prialt. Om du, efter att du har börjat med Prialt, upplever en försämring av din depression eller om du får andra symtom som påverkar ditt humör ska du informera din läkare.
- Du kan bli dåsig eller kanske inte vara helt medveten om omgivningen medan du får behandling. Om detta händer ska du omgående berätta det för din läkare, eftersom han/hon kanske bestämmer sig för att stoppa din behandling med Prialt.

Barn och ungdomar

Prialt rekommenderas ej för användning till barn och ungdomar.

Andra läkemedel och Prialt

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel (t.ex. baklofen mot muskelspasticitet, klonidin mot högt blodtryck, bupivakain som används för lokalbedövning, morfin som används mot smärta, propofol som används för narkos eller något läkemedel som ges genom intratekal injektion [injektion i utrymmet som omger ryggmärgen och hjärnan]). Du kan känna dig dåsig om du får Prialt tillsammans med vissa andra läkemedel mot smärta.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Prialt rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Det har rapporterats att Prialt kan orsaka förvirring och dåsighet. Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du kör bil eller använder maskiner.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per högsta rekommenderade intratekala dos (21,6 mikrogram/dag), dvs. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder Prialt

Din behandling med Prialt kommer att skötas om av en läkare som har erfarenhet av att ge medicin in i utrymmet runt ryggmärgen och av att använda implanterade och externa infusionspumpar.

Den rekommenderade startdosen är så låg som 2,4 mikrogram om dagen. Din läkare kommer att justera Prialt-dosen beroende på hur svår smärta du har genom att tillsätta högst 2,4 mikrogram/dag. Maximal dos är 21,6 mikrogram/dag. I början av behandlingen kan det hända att din läkare stegvis ökar dosen, med minst 1–2 dagars mellanrum. Om biverkningarna blir alltför besvärande kan man vid behov sänka dosen eller avbryta injektionen helt.

Prialt ges som en mycket långsam, kontinuerlig injektion in i utrymmet kring ryggmärgen (intratekal användning). Läkemedlet tillförs kontinuerligt från en pump som antingen är implanterad i bukväggen eller utvändigt placerad i en bältespåse. Din läkare kommer att diskutera med dig vilken typ av pump som passar bäst för dig och när du behöver fylla på din pump.

Tala med din läkare om du känner att smärtorna fortfarande är alltför svåra eller om biverkningarna blir för besvärliga.

Innan din läkare ger dig Prialt kan det hända att han/hon bestämmer att man långsamt ska sluta ge dig opiater (andra typer av läkemedel som används för att behandla smärta) in i ryggmärgen och i stället byta ut dem mot andra smärtstillande läkemedel.

Om du får för stor mängd av Prialt

Om du får mer Prialt än vad din läkare planerade känner du eventuellt av följande obehag: förvirring, talproblem, svårighet att finna ord, kraftiga skakningar, yrsel, överdriven sömnhet, illamående eller kräkningar. I så fall ska du genast ta kontakt med din läkare eller ditt sjukhus.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Du måste genast berätta för din läkare om du märker dessa allvarliga biverkningar eftersom du kan behöva akut medicinsk behandling.

- Hjärnhinneinflammation (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) – inflammation i hinnorna som täcker hjärnan och ryggmärgen och oftast orsakas av en infektion. Symtom på hjärnhinneinflammation är huvudvärk, stel nacke, känslighet mot starkt ljus, feber, kräkning, förvirring och dåsighet.
- Konvulsioner (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) – konvulsioner (krampanfall) är när en persons kropp skakar snabbt och utan kontroll. Under ett krampanfall drar personens muskler ihop sig och slappnar av upprepade gånger och personen kan bli medvetslös.
- Självordstankar eller självmordsförsök (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).
- Rabdomyolys (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) – nedbrytning av muskelfibrer vilket kan leda till njurskador. Symtom på rabdomyolys är onormal färg på urinen (brunfärgad), reducerad urinproduktion, muskelsvaghet, muskelsmärta och ömma muskler.
- Koma (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) – ett tillstånd av medvetslöshet då det är svårt att reagera eller vakna.
- Anafylaktisk reaktion (det är inte känt hur många personer som drabbas) – är en allvarlig biverkan, där symtomen är plötslig andfåddhet, andningssvårigheter, bröstsmärta, svullna ögonlock, läppar och svullet ansikte, utslag eller klåda (påverkar särskilt hela kroppen).

Övriga biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

Förvirring, yrsel, dimsyn, huvudvärk, snabba ögonrörelser fram och tillbaka, förlust eller försämring av minnet (glömska), kräkningar, illamående, allmän svaghet och dåsighet.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 till 10 användare)

Minskad aptit, ångest eller förvärrad ångest, hallucinationer, oförmåga att somna eller sova, oro, desorientering, depression eller förvärrad depression, nervositet, humörsvängningar, förändrad mental status (onormala tankar, förvirring), paranoia, irritabilitet, förvärrad förvirring, inlärnings-, minnes- eller tankesvårigheter, försvunna eller nedsatta reflexer, problem att uttrycka sig eller förstå ord, sluddrigt tal, talsvårigheter eller förlorad talförmåga, tröghet, nedsatt balans eller koordinationsförmåga, brännande känsla, ökad onormal känsla, sänkt medvetandenivå (reagerar inte eller är nästan medvetlös), lugnande effekt, koncentrationssvårigheter, problem med luktsinnet, avvikande eller obefintligt smaksinne, skakningar, myrkrypningar, dubbelseende, synrubbingar, ljuskänslighet, tinnitus (öronringningar), yrsel eller "karusellkänsla", yrsel i stående ställning, lågt blodtryck, andfåddhet, muntorrhet, buksmärta, förvärrat illamående, diarré, förstoppning, svettningar, klåda, muskelsvaghet, muskelspasmer, muskelkramp, muskel- eller ledvärk, svårigheter eller smärta vid urinering, svårigheter att komma igång med eller kontrollera urinering, nervositetskänsla, fall, smärta eller förvärrad smärta, trötthet, köldkänsla, svullnad i ansikte, ben eller fötter, bröstsmärta, förändringar i blodkemin, nedsatt mental funktion och viktnedgång.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

Infektion i blodet, delirium (känsla av psykisk förvirring), psykotisk störning (onormala tankar och onormal perception), tankestörningar, onormala drömmar, inkohärens (brist på sammanhang), förlust av medvetandet, stupor (ingen reaktion/svår att väcka), slaganfall, encefalopati (hjärnsjukdom), aggressivitet, onormal hjärtrytm, andningsvårigheter, matsmältningsbesvär, utslag, muskelinflammation, ryggsmärta, muskelryckningar, nacksmärta, akut njursvikt, onormalt EKG (registrering av hjärtats aktivitet), förhöjd kroppstemperatur, gångsvårigheter.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Prialt ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för 60 dagar vid 37 °C.

Av mikrobiologiska skäl måste produkten, om den späds, omedelbart överförs till infusionspumpen. Om lösningen inte används omedelbart är förvaringstiden och omständigheterna före användning användarens ansvar. Förvaringstiden ska normalt ej överstiga 24 timmar vid 2 °C–8 °C, såvida inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser.

Använd inte detta läkemedel om du märker någon missfärgning eller grumlighet eller om du ser partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ziconotid.
- En ml lösning innehåller 100 mikrogram ziconotid (i form av acetat).
- En 1 ml injektionsflaska innehåller 100 mikrogram; en 2 ml injektionsflaska innehåller 200 mikrogram; en 5 ml injektionsflaska innehåller 500 mikrogram.
- Övriga innehållsämnen (hjälpämnen) är metionin, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra och natriumhydroxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Prialt är en lösning för infusion (infusion). Lösningen är klar och färglös. I varje förpackning med Prialt finns det endast en injektionsflaska om 1 ml, 2 ml eller 5 ml. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Tyskland

Tillverkare:

HWI development GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:**Anvisningar för användning och hantering**

Prialt levereras som en klar, färglös lösning i injektionsflaskor för engångsbruk. Före administrering ska lösningen granskas så att den ej innehåller partiklar eller är missfärgad. Lösningen får ej användas om den är missfärgad eller grumlig, eller om den innehåller partiklar.

Endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Om Prialt måste spädas ska man göra detta aseptiskt omedelbart före användning, med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, utan konserveringsmedel. Koncentrationen på den lösning som används i infusionspumpen får ej vara lägre än 5 µg/ml ziconotid i en extern pump och 25 µg/ml i en intern pump.

Strikt aseptiska rutiner måste tillämpas vid beredning och hantering av infusionslösningen och påfyllning av pumpen. Patient och sjukvårdspersonal måste känna till hur det externa eller interna infusionssystemet hanteras och vara medvetna om behovet av att vara uppmärksamma på infektionsrisken.

Specifika anvisningar för användning av pumparna erhålls från pumptillverkaren.

Det har visat sig att Prialt är kemiskt och fysikaliskt kompatibelt med den implanterbara Synchronmed-pumpen och den externa CADD-Micro-pumpen vid de koncentrationsnivåer som anges ovan. Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för upp till 14 dagar vid 37 °C i Synchronmed-pumpen, när pumpen ej tidigare har exponerats för läkemedlet. Den initialt påfyllda mängden måste därför bytas ut efter 14 dagar.

Prialt var stabilt i 60 dagar vid 37 °C i en Synchronedpump som tidigare hade exponerats för läkemedlet. Läkemedlet har visats vara stabilt i 21 dagar vid rumstemperatur i CADD-Micro-pumpen.

Tekniska data anges endast som information och ska inte begränsa sjukvårdspersonalens val. Man måste använda CE-märkta pumpar som är likvärdiga med Synchroned- eller CADD-Micro-pumparna för administrering av Prialt.

Pumpar som tidigare använts för tillförsel av andra läkemedel måste sköljas tre gånger med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (utan konserveringsmedel) innan de fylls med ziconotid. Det är viktigt att minimera den luft som förs in i pumpbehållaren eller kassetten, eftersom syre kan bryta ner ziconotid.

Innan behandlingen påbörjas måste en intern pump sköljas tre gånger med 2 ml lösning med koncentrationen 25 µg/ml. I en naiv pump kan Prialtkoncentrationen sjunka till följd av adsorption på ytorna i pumpen och/eller utspädning med pumpens residualvolym. På grund av detta ska man första gången Prialt används i pumpen efter 14 dagar tömma den och fylla den på nytt. Därefter ska pumpen tömmas och återfyllas med 60 dagars intervall.