

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prialt 25 microgram/ml oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een ml oplossing bevat 25 µg ziconotide (in de vorm van acetaat).

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 500 µg ziconotide (in de vorm van acetaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie (infusie).

Heldere, kleurloze oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Prialt is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige, chronische pijn bij volwassenen bij wie intrathecale pijnstilling noodzakelijk is.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Alleen een arts die ervaring heeft met het intrathecally toedienen van geneesmiddelen mag een behandeling met ziconotide uitvoeren.

Patiënten moeten voorafgaand aan, na aanvang van en tijdens intrathecale ziconotide een neuropsychiatrische evaluatie ondergaan en onmiddellijk als er klachten of verschijnselen van een depressie ontstaan (zie rubriek 4.3, 4.4, 4.8 en 5.1).

#### Dosering

##### *Start van dosering*

Dosering van ziconotide moet worden opgestart met *niet meer dan* 2,4 µg/dag en getitreerd op basis van de individuele patiënt overeenkomstig de analgetische respons en bijwerkingen.

##### *Dosistitratie*

Beoordeel de dosisvereisten voor elke dosistitratie en pas zo nodig de infusiesnelheid van de pomp aan om de nieuwe dosering te verkrijgen.

Patiënten kunnen in dosisstappen van  $\leq 2,4$  µg/dag tot een maximale dosis van 21,6 µg/dag worden getitreerd. Het minimuminterval tussen dosisverhogingen is 24 uur; om veiligheidsredenen bedraagt het aanbevolen interval 48 uur of meer.

De maximale dagelijkse dosis is 21,6 µg/dag (0,9 µg/uur).

Bij het optreden van een reactie is de mediane dosis ongeveer 6,0 µg/dag en ongeveer 75% van de op de therapie reagerende patiënten in placebogecontroleerde klinische onderzoeken had  $\leq 9,6$  µg/dag nodig. Echter, om het ontstaan van ernstige bijwerkingen te beperken, duiden meldingen uit de

klinische praktijk erop dat op de therapie reagerende patiënten een lagere dagelijkse dosis van ongeveer 3,0 - 4,5 µg/dag of lager nodig kunnen hebben.

Pas de dosis voor intrathecale ziconotide aan overeenkomstig de ernst van de pijn, de reactie van de patiënt op de therapie en het optreden van bijwerkingen.

#### *Algemene behandeling van bijwerkingen*

Voor de behandeling van bijwerkingen kan de dosis indien nodig met elke gewenste hoeveelheid worden verlaagd (inclusief het volledig stoppen met de infusie).

#### *Stopregel*

De behandeling moet worden stopgezet in geval van uitblijvende of onvoldoende werkzaamheid, gedefinieerd als pijnvermindering met minder dan 20% bij de maximaal verdraagbare dosis. De risico-batenverhouding dient altijd per individuele patiënt te worden beoordeeld door de arts.

#### *Nierfunctiestoornis*

Er is geen onderzoek gedaan naar het gebruik bij patiënten met een gestoorde nierfunctie. Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van ziconotide aan patiënten met een gestoorde nierfunctie.

#### *Leverfunctiestoornis*

Er is geen onderzoek gedaan naar het gebruik bij patiënten met een gestoorde leverfunctie. Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van ziconotide aan patiënten met een gestoorde leverfunctie.

#### *Oudere patiënten $\geq$ 65 jaar*

Bij oudere volwassenen is dosisaanpassing niet nodig. Er moet echter wel rekening mee worden gehouden dat nier- en/of leverinsufficiëntie vaker voorkomt bij patiënten van  $\geq$  65 jaar.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van ziconotide bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Intrathecaal gebruik.

Ziconotide moet via een intrathecale katheter als een continue infusie worden toegediend, met behulp van een uitwendige of een inwendig geïmplanteerde mechanische infusiepomp waarmee een nauwkeurig infusievolume kan worden afgeleverd. Daar het risico op meningitis door langdurige katheterisatie van de intrathecale ruimte groter is bij gebruik van een uitwendig infusiesysteem met katheter wordt voor het gedurende langere tijd toedienen van ziconotide een inwendig systeem aanbevolen (zie rubriek 4.4). Er mag alleen een uitwendig kathetersysteem worden gebruikt wanneer het niet mogelijk is een inwendig systeem te implanteren.

Wanneer een lage dosis ziconotide noodzakelijk is, bijvoorbeeld bij de titratie aan het begin van de behandeling, dan moet ziconotide voorafgaand aan gebruik met een natriumchloride-oplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%) zonder conserveermiddel worden verdund.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Combinatie met intrathecale chemotherapie (zie rubriek 4.5).

Een voorgeschiedenis van psychose bij behandeling met ziconotide.

Een voorgeschiedenis van zelfmoordpogingen of zelfmoordgedachten bij behandeling met ziconotide (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.8).

Infectie op de injectieplaats van het micro-infusiesysteem, niet onder controle gebrachte hemorrhagische diathese en een obstructie van het spinale kanaal die de liquorcirculatie belemmert.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Patiënten moeten voorafgaand aan, na aanvang van en tijdens intrathecale ziconotide een neuropsychiatrische evaluatie ondergaan en onmiddellijk als er klachten of verschijnselen van een depressie ontstaan (zie rubriek 4.3, 4.4 en 4.8).

Verzorgers moeten onmiddellijk contact opnemen met een arts als de patiënt symptomen heeft van een potentieel levensbedreigende bijwerking.

#### Langdurig gebruik

Hoewel de werkzaamheid en veiligheid van ziconotide op lange termijn zijn onderzocht in klinisch open-label onderzoek, is er geen gecontroleerd klinisch onderzoek verricht dat langer duurde dan 3 weken (zie rubriek 5.1). Hierdoor zijn eventuele toxische effecten op de lange termijn op het ruggenmerg niet uitgesloten en in dit opzicht zijn de preklinische gegevens beperkt (zie rubriek 5.3). Daarom is bij langdurige behandeling voorzichtigheid geboden.

#### Risico op infectie

Door intrathecale toediening van geneesmiddelen ontstaat het risico van potentieel ernstige infecties, zoals meningitis, die levensbedreigend kunnen zijn. Met name bij uitwendige systemen is meningitis als gevolg van het binnendringen van organismen via de route van de katheter of als gevolg van een onopzettelijke besmetting van het infusiesysteem een bekende complicatie van intrathecale toediening van geneesmiddelen.

Patiënten en artsen moeten alert zijn op de typische symptomen van meningitis.

Het is nog niet vastgesteld wat de optimale intrathecale plaatsing van de kathetertip is. Door het lager plaatsen van de kathetertip, bijvoorbeeld op lumbaal niveau, kan de incidentie van aan ziconotide gerelateerde neurologische bijwerkingen mogelijk afnemen. De plaats van de kathetertip moet daarom zorgvuldig worden overwogen zodat de toegang tot de spinale nociceptieve segmenten voldoende is, terwijl tegelijkertijd de concentratie van het geneesmiddel op cerebraal niveau wordt geminimaliseerd.

Slechts een klein aantal patiënten ontving tegelijkertijd systemische chemotherapie en intrathecale ziconotide. Bij patiënten die systemische chemotherapie ontvangen, is bij het toedienen van ziconotide voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.5).

#### Stijgingen van creatinekinase

Een stijging van de creatinekinasespiegel, wat gewoonlijk asymptomatisch is, komt veel voor bij patiënten die intrathecally ziconotide krijgen toegediend. Een progressieve stijging van creatinekinase komt zelden voor. Toch wordt bewaking van de creatinekinasespiegel aanbevolen. Doet zich toch een progressieve stijging voor, of een klinisch significante stijging in combinatie met klinische verschijnselen als myopathie of rhabdomyolyse, dan moet staken van de toediening van ziconotide worden overwogen.

### Overgevoelighedsreacties

Tijdens klinisch onderzoek zijn geen overgevoelighedsreacties, inclusief anafylaxe, waargenomen en de immunogeniciteit van intrathecaal toegediend ziconotide lijkt laag te zijn. Het optreden van ernstige allergische reacties kan echter niet worden uitgesloten en spontane meldingen van anafylactische reacties zijn ontvangen.

### Cognitieve en neuropsychiatrische bijwerkingen

Bij patiënten die met ziconotide worden behandeld komen cognitieve en neuropsychiatrische bijwerkingen, met name verwarring, vaak voor. Cognitieve stoornissen doen zich gewoonlijk na verscheidene weken behandeling voor. Bij patiënten die met ziconotide werden behandeld zijn perioden met acute psychiatrische stoornissen, zoals hallucinaties, paranoïde reacties, vijandigheid, agressie, delirium, psychose en manische reacties, gemeld. Als zich tekenen of symptomen van cognitieve stoornissen voordoen of wanneer zich neuropsychiatrische bijwerkingen ontwikkelen, moet de dosis ziconotide worden gereduceerd of gestaakt, maar ook andere oorzaken die hieraan kunnen hebben bijgedragen moeten worden overwogen. De cognitieve effecten van ziconotide zijn gewoonlijk binnen 1-4 weken na staking van behandeling met het geneesmiddel reversibel, maar kunnen in sommige gevallen aanhouden. Het wordt aanbevolen dat patiënten een neuropsychiatrische evaluatie ondergaan voor en na aanvang met intrathecale ziconotide.

Bij patiënten met ernstige chronische pijn is de incidentie van suïcide en suïcidepogingen hoger dan bij de algemene populatie. Ziconotide kan een depressie veroorzaken of verergeren waarbij bij hiervoor vatbare patiënten een suïciderisico kan ontstaan. Patiënten met een voorgeschiedenis van aan zelfmoord gerelateerde voorvallen voorafgaand aan de behandeling lopen een bekend hoger risico op zelfmoordgedachten of zelfmoordgedrag en moeten tijdens de behandeling zorgvuldig worden gemonitord. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moet worden geadviseerd om medisch advies in te winnen indien zich tekenen van zelfmoordgedachten of -gedrag voordoen. Patiënten met een voorgeschiedenis van zelfmoordpogingen bij behandeling met ziconotide mogen ziconotide niet nogmaals krijgen. Ziconotide is gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van zelfmoordpogingen of -gedachten bij behandeling met ziconotide (rubriek 4.3).

### Onderdrukking van het centrale zenuwstelsel (CZS)

Er zijn patiënten die tijdens behandeling met ziconotide een verlaagd bewustzijn hebben ervaren. Gewoonlijk blijft de patiënt bij bewustzijn en er is geen sprake van een ademhalingdepressie. Zo'n voorval kan spontaan voorbijgaan, maar het gebruik van ziconotide moet worden gestaakt totdat de bewustzijnsverlaging voorbij is. Bij deze patiënten wordt het opnieuw gebruiken van ziconotide niet aanbevolen. Ook moet het afbouwen worden overwogen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die het CZS onderdrukken, omdat deze middelen kunnen bijdragen aan het verlaagde opwindingsniveau.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen specifiek klinisch onderzoek uitgevoerd naar interacties van ziconotide met andere geneesmiddelen. De kans op interacties door metabolisme of door eiwitverdringing in plasma tussen ziconotide en andere geneesmiddelen is echter onwaarschijnlijk door de lage concentratie ziconotide in plasma, doordat het metabolisme plaatsvindt door alomtegenwoordige peptidasen en door de relatief lage proteïnebinding in plasma (zie rubriek 5.2).

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de interactie tussen intrathecale chemotherapie en het intrathecaal toedienen van ziconotide. In combinatie met intrathecale chemotherapie is het gebruik van ziconotide gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Slechts een klein aantal patiënten ontving zowel systemische chemotherapie als intrathecaal ziconotide. Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van ziconotide aan patiënten die systemische chemotherapie ontvangen (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die een effect hebben op specifieke peptidasen/proteasen zullen naar verwachting geen effect hebben op de plasmaspiegel van ziconotide. Op basis van zeer beperkt klinisch onderzoek heeft blootstelling aan ziconotide in plasma zowel bij ACE-remmers (zoals benazepril, lisinopril en moëxipril) als bij HIV-proteaseremmers (zoals ritonavir, saquinavir en indinavir) geen duidelijk effect.

Er vindt geen interactie plaats tussen ziconotide en opiaatreceptoren. Indien het gebruik van opiaten bij het starten van de behandeling met ziconotide wordt gestaakt, dan moet dit geleidelijk geschieden. Bij patiënten bij wie het gebruik van intrathecale opiaten wordt afgebouwd, moet de infusie met intrathecale opiaten gedurende een aantal weken geleidelijk aan afnemen en worden vervangen door een farmacologisch equivalente dosis orale opiaten. Het toevoegen van intrathecale ziconotide aan stabiele doses intrathecale morfine (zie rubriek 5.1), is mogelijk, maar het vereist bijzondere aandacht, omdat in onderzoek 202 ondanks de lage dosis ziconotide een hoog percentage neuropsychiatrische bijwerkingen (verwarring/abnormaal denken, paranoïde bijwerkingen en hallucinaties, en een abnormale loop), waarvan sommige ernstig waren, werd waargenomen. Ook braken en anorexie en perifeer oedeem werden waargenomen bij toevoeging van intrathecaal ziconotide aan intrathecaal morfine. De toevoeging van intrathecaal morfine aan stabiele doses intrathecaal ziconotide wordt beter verdragen (er is pruritus gemeld) (zie rubriek 5.1).

Bij gelijktijdige toediening van ziconotide met systemisch toegediend baclofen, clonidine, bupivacaïne of propofol is een hogere incidentie van slaperigheid waargenomen. Daarom wordt het gelijktijdig gebruik ervan voorlopig afgeraden.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gelijktijdig gebruik van gedeeltelijke opioïdenagonisten (zoals buprenorfine) en ziconotide.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ziconotide bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Ziconotide wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of ziconotide/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Prialt moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen specifieke onderzoeken met ziconotide uitgevoerd bij mensen voor het evalueren van effecten op de vruchtbaarheid. In een onderzoek naar mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten waren er geen effecten bij mannetjes terwijl verminderingen in corpora lutea, implantatielocaties en aantal levende embryo's werden opgemerkt bij vrouwtjes (zie rubriek 5.3).

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Prialt heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Ziconotide kan mogelijk verwarring, slaperigheid en andere neurologische bijwerkingen veroorzaken, daarom moet aan patiënten die deze symptomen ervaren, worden geadviseerd geen voertuigen te besturen of machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van ziconotide toegediend als continue intrathecale infusie is geëvalueerd bij meer dan 1.400 patiënten die deelnamen aan klinisch onderzoek naar acute en chronische pijn. De duur van de behandeling varieerde van een bolusinfusie van één uur tot continu gebruik gedurende meer dan 6 jaar. De gemiddelde blootstellingstijd was 43 dagen. De snelheid waarmee de dosis werd geïnfuseerd varieerde van 0,03-912 µg/dag, met een gemiddelde uiteindelijke dosissnelheid van 7,2 µg/dag.

Bij klinisch onderzoek ervoer 88% van de patiënten bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen die in langdurig klinisch onderzoek werden gemeld, waren duizeligheid (42%), misselijkheid (30%), nystagmus (23%), staat van verwarring (25%), afwijkende gang (16%), geheugenstoornis (13%), wazig zien (14%), hoofdpijn (12%), asthenie (13%), overgeven (11%) en slaperigheid (10%). De ernst van de meeste bijwerkingen was licht tot matig en met de tijd verdwenen de klachten vanzelf.

##### Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Tenzij anders vermeld, geeft de tabel hieronder de incidentiepercentages weer van bijwerkingen die in intrathecally klinisch onderzoek met ziconotide zijn gemeld (korte en langdurige blootstelling). Binnen elke groep van frequentie worden bijwerkingen weergegeven in afnemende volgorde van frequentie.

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

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

Soms ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

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

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			sepsis, meningitis	
Immuunsysteem-aandoeningen				anafylactische reactie <sup>a</sup>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		verminderde eetlust, anorexia		

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Psychische stoornissen	staat van verwarring	angst, gehoors-hallucinatie, slapeloosheid, agitatie, desoriëntatie, hallucinatie, visuele hallucinatie, depressie, paranoia, prikkelbaarheid, verergerde depressie, nervositeit, affectlabiliteit, veranderingen in mentale toestand, toegenomen angst, verergerde verwarring	delirium, psychotische aandoening, zelfmoordgedachten, zelfmoordpoging, gedachtenblokkade, abnormale dromen, agressiviteit	
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid, nystagmus, geheugenstoornissen, hoofdpijn, slaperigheid	dysartrie, amnesie, dysgeusie, tremor, gestoord evenwicht, ataxie, afasie, branderig gevoel, sedatie, paresthesie, hypo-esthesie, aandachtsstoornis, spraakstoornis, areflexie, abnormale coördinatie, posturele duizeligheid, cognitieve stoornis, hyperesthesie, hyporeflexie, ageusie, verlaagd bewustzijnsniveau, dysesthesie, parosmie, mentale afwijking	onsamenhangendheid, bewustzijnsverlies, coma, stupor, convulsies, CVA, encefalopathie	
Oogaandoeningen	wazig zien	diplopie, visuele stoornis, fotofobie		



<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Niet bekend</b>
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		tinnitus, vertigo		
Hartaandoeningen			atriumfibrillatie	
Bloedvataandoeningen		orthostatische hypotensie, hypotensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		dyspneu	ademnood	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	misselijkheid, braken	diarree, droge mond, constipatie, verergerde misselijkheid, pijn in de bovenbuik	dyspepsie	
Huid- en onderhuidaandoeningen		pruritus, toegenomen transpiratie	uitslag	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		pijn in ledemaat, myalgie, spierspasmen, spierkrampen, spierzwakte, artralgie, perifere zwelling	rabdomyolyse, myositis, rugpijn, spiertrekkingen, nekpijn	
Nier- en urinewegaandoeningen		urineretentie, druppelsgewijs urineren, dysurie, urine-incontinentie	acuut nierfalen	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	afwijkende gang, asthenie	vermoeidheid, pyrexie, lethargie, perifeer oedeem, stijfheid, vallen, borstpijn, het koud hebben, pijn, zich zenuwachtig voelen, ergere pijn	problemen met lopen	

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Onderzoeken		verhoogde creatine-fosfokinase-waarde in bloed, gewichtsverlies	afwijkend elektrocardiogram , verhoogde aspartaat-aminotransferase, verhoogde creatine-fosfokinase MM in bloed, temperatuur-verhoging	

a. Van spontane melding

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Meningitis*

Toediening van geneesmiddelen via de intrathecale route brengt het risico met zich mee van mogelijk ernstige infecties, zoals meningitis, hetgeen levensbedreigend kan zijn. Patiënten en artsen moeten alert zijn op typische symptomen en tekenen van meningitis (zie rubriek 4.4).

#### *Verhogingen van creatinefosfokinase*

Verhogingen in creatinefosfokinase waren gewoonlijk asymptomatisch. Monitoren van creatinefosfokinase is raadzaam. Stoppen met ziconotide dient te worden overwogen in het geval van progressieve of significante verhoging van creatinefosfokinase samen met klinische kenmerken van myopathie of rabdomyolyse (zie rubriek 4.4).

#### *CZS-bijwerkingen*

Cognitieve en neuropsychiatrische bijwerkingen komen vaak voor bij patiënten die worden behandeld met ziconotide. Cognitieve stoornissen doen zich gewoonlijk voor na een behandeling van een aantal weken. Episodes van acute psychiatrische stoornissen, zoals hallucinaties, paranoïde reacties, vijandigheid, agressie, delirium, psychose en manische reacties zijn gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met ziconotide. De dosis ziconotide dient te worden verlaagd of te worden gestopt wanneer zich tekenen of symptomen van cognitieve stoornis of neuropsychiatrische bijwerkingen ontwikkelen, maar met andere bijdragende oorzaken dient eveneens rekening te worden gehouden. De cognitieve effecten van ziconotide zijn gewoonlijk binnen 1 - 4 weken na het stoppen met het geneesmiddel reversibel, maar kunnen in sommige gevallen aanhouden.

De beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico op zelfmoord tijdens gebruik van ziconotide niet uit. Prialt is gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van zelfmoordpogingen of -gedachten bij behandeling met ziconotide (rubriek 4.3). Het wordt aanbevolen dat patiënten een neuropsychiatrische evaluatie ondergaan voor en na aanvang met intrathecale ziconotide (zie rubriek 4.2 en 4.4).

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

Bij onderzoek naar intraveneuze infusie ontvingen gezonde mannelijke vrijwilligers ziconotide met een maximale dosis van 70.000 µg/dag of 3.200 maal de maximaal aanbevolen dagelijkse intrathecale dosis voor infusie. Bij bijna alle proefpersonen die intraveneus hoge doses ziconotide kregen toegediend, werd posturele hypotensie waargenomen.

De maximaal aanbevolen intrathecale dosis bedraagt 21,6 µg/dag. Bij klinisch onderzoek was de maximale toegestane intrathecale dosis ziconotide 912 µg/dag na gedurende 7 dagen optitreren.

### Symptomen

In een klinisch onderzoek ontving een mannelijke kankerpatiënt per ongeluk een overdosis van 744 µg intrathecaal ziconotide gedurende een periode van 24 uur (31 µg/uur) en hervatte de behandeling met de normale dosis na het ervaren van een daling van de VASpi (*Visual Analog Scale of Pain Intensity*) van 82 naar 2,5 mm. Bij sommige patiënten die een intrathecale dosis ontvingen die hoger was dan de maximaal aanbevolen dosis namen de farmacologische effecten toe, zo werden ataxie, nystagmus, duizeligheid, stupor, verlaagd bewustzijnsniveau, spierspasmen, toestand van verwarring, sedatie, hypotensie, afasie, spraakstoornis, misselijkheid en braken waargenomen. Er waren geen aanwijzingen voor een ademhalingsdepressie. De meeste geobserveerde patiënten herstelden binnen 24 uur na staken van het geneesmiddel.

### Behandeling

Bij patiënten die een overdosis ontvingen, moeten algemene medische ondersteunende maatregelen worden getroffen totdat de verergerde farmacologische effecten van het geneesmiddel zijn verdwenen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Analgetica, andere analgetica en antipyretica, ATC-code: N02BG08

### Werkingsmechanisme

Ziconotide is een synthetisch analoog van een  $\omega$ -conopeptide, MVIIA, dat in het gif van de zeeslak *Conus magus* wordt gevonden. Het is een calciumantagonist van het N-type (NCCB). NCC's regelen in specifieke neuronale populaties het vrijkomen van neurotransmitters voor de spinale verwerking van pijn. Door het binden van deze neuronale NCC's remt ziconotide de voltagegevoelige calciumstroom in primaire nociceptieve afferentia die eindigen in de oppervlakkige lagen van de dorsale hoorn van het ruggenmerg. Hierdoor wordt op zijn beurt het vrijkomen van neurotransmitters (inclusief *Substance P*) geremd, waardoor ook de signaalfunctie voor pijn in het ruggenmerg wordt geremd.

### Farmacodynamische effecten

Hoewel er 1 uur na intrathecale toediening statistisch significante relaties en een redelijke correlatie tussen blootstelling aan liquor (AUC,  $C_{max}$ ) en klinische reactiemetingen zijn waargenomen, zijn er tot op heden geen goed gedefinieerde relaties met de dosisconcentratie-reactie geïdentificeerd. Veel op de therapie reagerende patiënten bereiken binnen enkele uren na levering van een juiste dosis een bijna maximale pijnstilling. Het maximale effect kan bij sommige patiënten echter vertraagd zijn. Daar analgesie en bijwerkingen in vergelijkbare mate optreden, is het aanbevolen minimum interval tussen dosisverhogingen 24 uur; om veiligheidsredenen bedraagt het aanbevolen interval 48 uur of meer. Voor de behandeling van bijwerkingen kan de dosis indien nodig met elke gewenste hoeveelheid worden verlaagd (inclusief het volledig stoppen met de infusie).

Het lijkt erop dat de bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel, met name duizeligheid, misselijkheid en abnormale gang, samenhangen met blootstelling van liquor aan het geneesmiddel, hoewel een definitief verband niet is vastgesteld.

Door de aanbevolen lage intrathecale infusiesnelheid en de relatief snelle plasmaklaring (zie rubriek 5.2) treedt tijdens intrathecale infusie slechts geringe blootstelling van plasma aan ziconotide op. Daarom zouden de farmacologische effecten die samenhangen met systemische blootstelling minimaal moeten zijn.

Bij het optreden van een reactie is de mediane dosis ongeveer 6,0 µg/dag en ongeveer 75% van de op de therapie reagerende patiënten in placebogecontroleerde klinische onderzoeken had ≤ 9,6 µg/dag nodig. Echter, om het ontstaan van ernstige bijwerkingen te beperken, duiden meldingen uit de klinische praktijk erop dat op de therapie reagerende patiënten een lagere dagelijkse dosis van ongeveer 3,0 – 4,5 µg/dag of lager nodig kunnen hebben.

Om het optreden van ernstige bijwerkingen te beperken worden een lage startdosis en lang titratie-interval aanbevolen, waarbij altijd rekening moet worden gehouden met de smalle therapeutische breedte. Er wordt een maximale dosis van 21,6 µg/dag aanbevolen.

In klinisch onderzoek is echter waargenomen dat patiënten die na een langzame titratie gedurende een periode van 3 tot 4 weken doses verdragen van 21,6 µg/dag gewoonlijk ook hogere doses tot maximaal 48,0 µg/dag verdragen.

Er zijn geen aanwijzingen dat patiënten een farmacologische tolerantie voor ziconotide ontwikkelen. Gezien de beperkte hoeveelheid gegevens kan de ontwikkeling van tolerantie echter niet worden uitgesloten. Als de vereiste dosis ziconotide voortdurend wordt verhoogd zonder dat hierdoor de beoogde werking of een toename van de bijwerkingen optreedt, dan moet worden overwogen te onderzoeken of de doorankelijkheid van de intrathecale katheter voldoende is.

Alternatieve doseringsschema's, met inbegrip van het instellen van een dosering met lagere doses van ziconotide en toediening van een bolusdosis, zijn bestudeerd in een beperkt aantal onderzoeken die in de literatuur beschikbaar zijn.

Onderzoeken met toediening van een bolusdosis suggereren dat toediening van een bolusdosis nuttig kan zijn om patiënten aan te duiden die voordeel kunnen hebben van langdurig gebruik van ziconotide, maar bolustoediening kan leiden tot meer bijwerkingen dan toediening met een continue infusie. Deze onderzoeken doen vermoeden dat alternatieve wijzen van toediening van ziconotide mogelijk zijn, maar vanwege de beperkte aantallen patiënten zijn de resultaten niet afdoend en is er op dit moment onvoldoende bewijs om definitieve aanbevelingen te geven voor dergelijke alternatieve doseringsschema's.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er zijn drie placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken naar intrathecaal ziconotide verricht.

In twee kortdurende onderzoeken, 95-001 (maligne pijn) en 96-002 (niet-maligne pijn) waaraan in totaal 366 patiënten deelnamen, is de werkzaamheid van intrathecaal toegediende ziconotide bij ernstige chronische pijn aangetoond. Hiervoor werd de wijziging in het percentage van de score op de VASpi (*Visual Analog Scale of Pain Intensity*) als meting voor de primaire werkzaamheid gebruikt. Deze onderzoeken duurden slechts kort, respectievelijk 5 en 6 dagen, en bij deze onderzoeken werd gebruik gemaakt van een snellere dosisescalatie in combinatie met hogere doses dan in rubriek 4.2 wordt aanbevolen.

Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid van onderzoek 95-001 (pijn door een maligne of niet-maligne aandoening; Staats et al. 2004)

Parameter	Aanvankelijk ingedeeld voor behandeling met		p-waarde
	Ziconotide (n = 71)	Placebo (n = 40)	
Gemiddelde VASpi-score bij de uitgangssituatie in mm (SD)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	–
Gemiddelde VASpi-score aan het eind van de aanvankelijke titratie in mm (SD)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	–
% verbetering van de VASpi-score aan het eind van de aanvankelijke titratie (SD)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Reactie op behandeling <sup>a</sup> n (%)	34 (47,9%)	7 (17,5%)	0,001
Startdosis ziconotide	9,6 µg/dag (0,4 µg/uur)		
Titratiefrequentie	om de 12 uur		
Aangepaste <sup>b</sup> startdosis	2,4 µg/dag (0,1 µg/uur) of minder		
Aangepaste <sup>b</sup> titratiefrequentie	om de 24 uur tot max. dosis of analgesie		
Dosis aan het einde van de titratie (µg/uur)			
Mean	0,91		
Mediaan	0,60		
Bereik	0,074-9,36		

<sup>a</sup>Patiënten werden ingedeeld bij 'reactie op de behandeling' als 1) in vergelijking met de uitgangssituatie een daling van  $\geq 30\%$  in de VASpi-score werd waargenomen, 2) het gelijktijdig gebruik van opioïde analgetica stabiel was of af was genomen, en 3) bij gebruik van opiaten het opiaatype niet was gewijzigd in vergelijking met voor de infusie.

<sup>b</sup>Aanpassingen aan het protocol voor betere verdraagbaarheid waren nodig nadat er een hoog aantal neurologische bijwerkingen optrad die gepaard gingen met een hoog stoppercentage. Bijwerkingen waren reversibel en de incidentie ervan nam af toen de startdosis en de titratiefrequentie werden verlaagd.

Onderzoeksduur: vijf dagen

SD – Standaarddeviatie.

Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid van onderzoek 96-002 (pijn door een niet-maligne aandoening; Wallace et al. 2006)

Parameter	Aanvankelijk ingedeeld voor behandeling met		p-waarde												
	Ziconotide (n = 169) <sup>b</sup>	Placebo (n = 86)													
Gemiddelde VASpi-score bij de uitgangssituatie in mm (SD)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	–												
Gemiddelde VASpi-score aan het eind van de aanvankelijke titratie in mm (SD)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	–												
% verbetering van de VASpi-score aan het eind van de aanvankelijke titratie (SD)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001												
Reactie op behandeling <sup>a</sup> n (%)	57 (33,7%)	11 (12,8%)	< 0,001												
Startdosis ziconotide	9,6 µg/dag (0,4 µg/uur)														
Titratiefrequentie	om de 24 uur tot analgesie, max. dosis of bijwerking														
Titratieduur (uur) en -dosis (µg/uur)	<table border="0"> <tr><td>0-24</td><td>0,4</td></tr> <tr><td>24-48</td><td>0,9</td></tr> <tr><td>48-72</td><td>1,8</td></tr> <tr><td>72-96</td><td>3,4</td></tr> <tr><td>96-120</td><td>5,3</td></tr> <tr><td>120-144</td><td>7,0</td></tr> </table>		0-24	0,4	24-48	0,9	48-72	1,8	72-96	3,4	96-120	5,3	120-144	7,0	
0-24	0,4														
24-48	0,9														
48-72	1,8														
72-96	3,4														
96-120	5,3														
120-144	7,0														
Herziene <sup>c</sup> startdosis	2,4 µg/dag (0,1 µg/uur)														
Herziene <sup>c</sup> titratiefrequentie	om de 24 uur tot max. dosis of analgesie														
Herziene <sup>c</sup> titratieduur (uur) en -dosis (µg/uur)	<table border="0"> <tr><td>0-24</td><td>0,1</td></tr> <tr><td>24-48</td><td>0,2</td></tr> <tr><td>48-72</td><td>0,3</td></tr> <tr><td>72-96</td><td>0,6</td></tr> <tr><td>96-120</td><td>1,2</td></tr> <tr><td>120-144</td><td>2,4</td></tr> </table>		0-24	0,1	24-48	0,2	48-72	0,3	72-96	0,6	96-120	1,2	120-144	2,4	
0-24	0,1														
24-48	0,2														
48-72	0,3														
72-96	0,6														
96-120	1,2														
120-144	2,4														
Dosis aan het einde van de titratie (µg/uur)															
	Mean	1,02													
	Mediaan	0,50													
	Bereik	0,019-9,60													

<sup>a</sup>Patiënten werden ingedeeld bij 'reactie op de behandeling' als 1) in vergelijking met de uitgangssituatie een daling van  $\geq 30\%$  in de VASpi-score werd waargenomen, 2) het gelijktijdig gebruik van opioïde analgetica stabiel was of af was genomen, en 3) bij gebruik van opiaten het opiaatype niet was gewijzigd in vergelijking met voor de infusie.

<sup>b</sup>Van 164 patiënten werd aan het eind van de titratie een VASpi-score voor ziconotide bepaald.

<sup>c</sup>Aanpassingen aan het protocol voor betere verdraagbaarheid waren nodig omdat er bij hoge doses bijwerkingen ontstonden.

Onderzoeksduur: zes dagen, met nog eens vijf dagen poliklinische onderhoudsbehandeling bij patiënten die reageerden op behandeling met ziconotide  
SD – Standaarddeviatie.

De etiologie van pijn in de onderzoeken 95-001 (maligne pijn) en 96-002 (niet-maligne pijn) varieerde en omvatte onder meer botpijn (n = 38) meestal als gevolg van botmetastasen (n = 34), myelopathie (n = 38), waarbij bij de helft van de patiënten ruggenmergletsels met verlamningsverschijnselen

voorkwam (n = 19), neuropathie (n = 79), radiculopathie (n = 24), rugpijn aan de wervelkolom (n = 91) meestal als gevolg van een mislukte rugoperatie (n = 82) en andere etiologieën (n = 82). Bij sommige patiënten was er meer dan één oorzaak voor de pijn. In alle groepen was de werkzaamheid van intrathecaal toegediend ziconotide duidelijk.

Onderzoek 301 (n = 220) duurde langer (21 dagen), hierbij vond vaker voorzichtig titratie naar boven plaats en werden lagere doses intrathecaal ziconotide gebruikt en van de drie onderzoeken deed aan dit onderzoek de meest refractaire populatie patiënten mee. Bij alle patiënten van onderzoek 301 was de intrathecale behandeling in combinatie met analgetica mislukt en hun artsen beschouwen 97% van de patiënten als therapieresistent voor momenteel beschikbare vormen van behandeling. De meerderheid had pijn aan de wervelkolom (n = 134), met name na een mislukte rugoperatie (n = 110); een kleiner aantal had neuropathie (n = 36). Slechts vijf patiënten leden aan maligne pijn. Het primaire eindpunt was de verandering in het percentage van de VASpi-score. In onderzoek 301 was de werkzaamheid van intrathecaal ziconotide lager dan in de twee eerdere kortdurende onderzoeken. Ook de frequentie en de ernst van de bijwerkingen waren lager, vooral als gevolg van een lagere startdosis van 2,4 µg/dag (0,1 µg/uur). Titratie was toegestaan na minimaal 24 uur en de dosisstappen waren beperkt tot 1,2-2,4 µg/dag.

Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid van onderzoek 301 (refractaire pijn; Rauck et al. 2006)

Parameter	Aanvankelijk ingedeeld voor behandeling met		p-waarde
	Ziconotide (n = 112)	Placebo (n = 108)	
Gemiddelde VASpi-score bij de uitgangssituatie in mm (SD)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Gemiddelde VASpi-score aan het eind van de aanvankelijke titratie in mm (SD)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	-
% verbetering van de VASPI-score aan het eind van de aanvankelijke titratie (SD)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Reactie op behandeling <sup>a</sup> n (%)	18 (16,1%)	13 (12,0%)	0,390
Startdosis ziconotide	2,4 µg/dag (0,1 µg/uur)		
Titratiefrequentie	minimaal 24 uur		
Titratiedosis	beperkt tot 1,2- 2,4 µg/dag (0,05- 0,10 µg/uur)		
Dosis aan het einde van de titratie (µg/uur)			
<i>Mean</i>	0,29		
Mediaan	0,25		
Bereik	0,0-0,80		

<sup>a</sup>Patiënten werden ingedeeld bij 'reactie op de behandeling' als zich in vergelijking met de uitgangssituatie een daling van ≥ 30% in de VASpi-score voordeed.

Onderzoeksduur: 21 dagen

SD – Standaarddeviatie.

#### Postmarketingervaring

Sinds de goedkeuring van de handelsvergunning zijn gegevens uit de praktijk gepubliceerd over langdurige pijnbestrijding door monotherapie met ziconotide bij < 100 patiënten. Bij patiënten die in een eerste onderzoek op de behandeling reageerden (ongeveer 50% van de patiënten), leidde veilig en effectief gebruik van ziconotide in een lage startdosis, een lage titratiedosis en minder frequente titratie-intervallen tot pijnverlichting met een verbeterd veiligheidsprofiel vergeleken met een hoge startdosis en snelle titratie.

#### Combinatie-onderzoek met intratheaal morfine

Uit de klinische onderzoeken 201 en 202 blijkt dat de combinatie van intratheaal ziconotide en intratheaal morfine de pijn effectief kan verlichten en het systemisch opioïdengebruik gedurende een langere periode kan verlagen bij patiënten bij wie de pijn met alleen de maximale verdragen dosis intratheaal ziconotide (mediaan 8,7 µg/dag, *mean* 25,7 µg/dag – onderzoek 201) of intratheaal morfine (onderzoek 202) onvoldoende werd verlicht. Wanneer intratheaal ziconotide aan stabiele doses intratheaal morfine wordt toegevoegd, kunnen, net als bij de aanvang van de monotherapie met intratheaal ziconotide, psychotische bijwerkingen optreden (bv. hallucinaties, paranoiaïde reacties) of kan de behandeling als gevolg van de toegenomen bijwerkingen worden gestaakt (zie rubriek 4.5).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij patiënten met chronische pijn is de liquorfarmacokinetiek van ziconotide onderzocht na een één uur durende intratheciale infusie van 1-10 µg ziconotide. Ook werd de farmacokinetiek van plasma na intraveneuze doses (0,3-10 µg/kg/24 uur) onderzocht. De gegevens van de intratheciale en intraveneuze farmacokinetiek worden hieronder samengevat.

#### De farmacokinetiek van ziconotide in liquor en in plasma [*mean* ± SD (mediaan)]

Toedienings-weg	Vocht-matrix	Aantal patiënten	KL (ml/min)	Vd (ml)	t <sub>½</sub> (uur)
Intratheaal	Liquor	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
Intraveneus	Plasma	21	270 ± 44 (260)	30.460 ± 6.366 (29.320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

KL = klaring; Vd = distributievolume; t<sub>½</sub> = halfwaardetijd

#### Absorptie

Na intratheciale toediening gedurende een uur (1 - 10 µg) waren de waarden voor zowel cumulatieve blootstelling (AUC, bereik: 83,6 - 608 ng/uur/ml) als maximale blootstelling (C<sub>max</sub>, bereik: 16,4 - 132 ng/ml) variabel en dosisafhankelijk, maar leken slecht ongeveer dosisproportioneel. De plasmaconcentraties na continue (≥ 48 uur) intratheciale infusie (≤ 21,6 µg/dag) lijken relatief laag te zijn en zijn gewoonlijk niet te detecteren (dat wil zeggen dat ongeveer 80% van de plasmamonsters die bij pijnpatiënten werden verzameld een niet kwantificeerbaar geneesmiddel bevatte, < 0,04 ng/ml). Na langdurige intratheciale toediening (tot maximaal 9 maanden) is geen verhoogde ziconotidespiegel in plasma waargenomen.

#### Distributie

Het distributievolume van de mediaan van ziconotide in liquor (Vd: 99 ml) ligt tussen het liquorvolume van het ruggenmerg (ongeveer 75 ml) en het totale liquorvolume (ongeveer 130 ml). Ziconotide lijkt zich voornamelijk binnen de liquor te distribueren totdat het zich verplaatst naar de systemische circulatie. Bij het bereiken van de systemische circulatie lijkt ziconotide uitgebreider te worden gedistribueerd, wat wordt gebaseerd op een plasmadistributievolume van ongeveer 30 l en slechts ongeveer 53% wordt (niet-specifiek) gebonden aan humane plasmaproteïnen.

#### Biotransformatie

Ziconotide is een peptide dat bestaat uit 25 in de natuur voorkomende aminozuren van de L-configuratie, en lijkt niet noemenswaardig in de liquor te worden gemetaboliseerd. Na passage in de



systemische circulatie wordt van ziconotide verwacht dat het primair gevoelig is voor proteolytische splitsing door de verschillende ubiquitaire peptidasen/proteasen die in de meeste organen aanwezig zijn (zoals de nieren, de lever, de longen, de spieren, enz.) en dus wordt gesplitst in peptidefragmenten en de individuele bestanddeelvrije aminozuren ervan. Van de gegenereerde vrije aminozuren wordt verwacht dat ze door het cellulaire dragersystemen worden opgenomen en worden onderworpen aan het normale intermediaire metabolisme of worden gebruikt als substraten voor constitutieve biosynthetische processen. Door de brede distributie van deze peptidasen wordt niet verwacht dat een lever- of nierstoornis invloed heeft op de systemische klaring van ziconotide. De biologische activiteit van de verschillende te verwachten proteolytische afbraakproducten is niet beoordeeld. Het is niet waarschijnlijk dat de afbraakproducten van ziconotide een significante biologische activiteit vertonen, aangezien van de peptiden die bestaan uit de afzonderlijke peptide-lusstructuren is vastgesteld dat ze een bindingsaffiniteit tot de N-type voltagegevoelige calciumkanalen hebben die verscheidene orden van grootte lager is dan die van de moederverbinding (ziconotide).

### Eliminatie

De gemiddelde ziconotideklaring (0,38 ml/min) ligt dicht bij de humane omzettingssnelheid voor liquor bij volwassenen (0,3-0,4 ml/min). Het lijkt er daarom op dat ziconotide voornamelijk uit de liquor wordt geëlimineerd (*mean*  $t_{1/2}$  = 4,6 uur) door het bulkeffect van de filtratie van de liquor door de arachnoïdeavilli uit het centrale zenuwstelsel met afvloed naar de systemische circulatie. Zowel door de lage intrathecale infusiesnelheid als door de relatief snelle plasmaklaring kunnen na intrathecale toediening slechts zeer lage circulerende plasmaconcentraties ziconotide worden waargenomen. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd in plasma is 1,3 uur. Ziconotide is een relatief kleine molecuulgewichtpeptide (MW = 2.639) en wordt door de nierglomerulus gefilterd, maar na een intraveneuze infusie worden in humane urine alleen minimale hoeveelheden ziconotide (< 1%) teruggevonden. Dit komt doordat het grootste deel van de gefilterde actieve stof snel via endocytose wordt opgenomen en uiteindelijk naar de systemische circulatie wordt getransporteerd.

### Nier- en leverfunctiestoornissen

Er zijn geen officiële onderzoeken uitgevoerd waarin de invloed van nier- of leverfunctiestoornissen wordt beoordeeld. Gezien het feit dat er peptidasen aanwezig zijn in diverse lichaamsorganen, wordt echter niet verwacht dat nier- of leverfunctiestoornis een significante invloed zal hebben op de systemische blootstelling aan ziconotide.

### Andere speciale populaties

Hoewel slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn, oefenen ras, lengte, gewicht, sekse of leeftijd na intrathecale toediening geen duidelijke invloed uit op de blootstelling van de liquor aan ziconotide.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Bij onderzoek naar subchronische continue intrathecale infusies bij ratten en honden werden bij een  $\geq 8$ -voudige dosis van de maximaal aanbevolen klinische intrathecale infusiedosis van 21,6  $\mu\text{g}/\text{dag}$  (op basis van mg/kg) gedragseffecten waargenomen. Deze effecten werden gedefinieerd door buitensporige farmacologische acties van ziconotide en niet door neurotoxische laesies of toxiciteit van de doelorganen. De waarnemingen omvatten onder meer reversibele neurologische effecten van voorbijgaande aard, bestaande uit tremoren, ongecoördineerde bewegingen en hyper- en hypoactiviteit.

Bij experimenteel onderzoek bij dieren zijn voor de neuronale functies van continue N-type calciumantagonisten geen consequenties op lange termijn aangetoond. Bij experimenteel onderzoek bij dieren zijn de wijzigingen in de neurologische signaalfunctie niet onderzocht. Ziconotide veroorzaakte geen bacteriële genmutatie en was niet genotoxisch. Er is geen langdurig onderzoek bij dieren verricht naar de potentiële carcinogeniciteit van ziconotide. Bij een test met het *in vitro* embryo van de

Syrische hamster (SHE) veroorzaakte ziconotide echter geen celtransformatie en na sub-chronische intrathecale blootstelling bij honden vond er geen stijging van de celproliferatie (preneoplastische laesievorming) of apoptosis plaats.

Bij fertiliteitsonderzoek bij ratten traden bij de mannetjes geen effecten op, terwijl bij de vrouwtjes een reductie van de corpora lutea, van de implantatieplaatsen en van het aantal levende embryo's werd waargenomen. Bij de maximaal aanbevolen intrathecale dosis werden bij de vrouwelijke reproductie en de postnatale ontwikkeling bij ratten geen bijwerkingen waargenomen bij een systemische blootstelling tot maximaal 2.300 maal de humane blootstelling.

Bij ratten en konijnen bleek ziconotide niet teratogeen te zijn bij een blootstelling aan minder dan 100 maal humane plasmawaarden.

Door de relatief hoge systemische blootstelling die nodig is om deze effecten bij ratten en konijnen op te wekken wijzen deze resultaten niet op een significant risico bij de mens.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Methionine  
Natriumchloride  
Water voor injecties  
Zoutzuur (voor aanpassing van de pH)  
Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

#### Houdbaarheid tijdens gebruik (verdund product)

Gedurende 60 dagen en bij 37 °C is de chemische en fysische stabiliteit bij gebruik aangetoond.

Vanuit een microbiologisch gezichtspunt moet het product na verdunning onmiddellijk in de infusiepomp worden aangebracht. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslagduur bij gebruik en de opslagvoorwaarden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Gewoonlijk is dit niet langer dan 24 uur bij een bewaartemperatuur van 2 °C – 8 °C, tenzij de verdunning in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glazen injectieflacons met butylrubberen stop gecoat met gefluoreerd polymeer.

Elke injectieflacon bevat 20 ml oplossing voor infusie.

Een injectieflacon per doos.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Als verdunning noodzakelijk is, moet Prialt voorafgaand aan gebruik aseptisch worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie zonder conserveermiddel. De concentratie van de oplossing die in de infusiepomp wordt gebruikt mag in een uitwendige pomp niet lager zijn dan 5 µg/ml ziconotide en in een inwendige pomp niet lager dan 25 µg/ml.

Tijdens de bereiding en hantering van de oplossing voor infusie en het opnieuw vullen van de pomp moeten strikte aseptische procedures worden gebruikt. De patiënt en de zorgverleners moeten bekend zijn met de wijze waarop moet worden omgegaan met het uitwendige of inwendige infusiesysteem en moeten zich bewust zijn van de noodzaak dat een infectie moet worden voorkomen.

Voor het gebruik van de pompen zijn bij de fabrikant specifieke instructies verkrijgbaar.

Van Prialt is aangetoond dat het bij de hierboven vermelde concentratieniveaus chemisch en fysiek compatibel is met de implanteerbare Synchroned-pomp en de uitwendige CADD-Micro-pomp. Wanneer de Synchroned-pomp niet al eerder is blootgesteld aan het geneesmiddel is de chemische en fysische stabiliteit in de pomp tijdens gebruik gedurende 14 dagen en bij 37 °C aangetoond. De eerste vulling moet daarom na 14 dagen worden vervangen.

In de Synchroned-pomp die eerder al aan het geneesmiddel werd blootgesteld was Prialt gedurende 60 dagen bij 37 °C stabiel. In de CADD-Micro-pomp is de stabiliteit gedurende 21 dagen bij kamertemperatuur aangetoond.

De technische gegevens worden uitsluitend ter informatie gegeven en dienen de keuze van de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg niet te beperken. Voor het leveren van Prialt moeten pompen met CE-merk die gelijk zijn aan de Synchroned- en de CADD-Micro-pomp worden gebruikt.

Pompen die eerder werden gebruikt voor het leveren van andere geneesmiddelen moeten voordat de pomp met Prialt wordt gevuld drie maal worden doorgespoeld met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie (zonder conserveermiddel). Het inbrengen van lucht in het pompreservoir of het patroon moet tot een minimum worden beperkt, omdat ziconotide door zuurstof kan worden afgebroken.

Een inwendige pomp moet voorafgaand aan de aanvang van de therapie drie maal worden doorgespoeld met 2 ml Prialt van 25 µg/ml. De concentratie Prialt in een pomp waarin niet eerder Prialt is gebruikt is mogelijk lager door de resorptie op het oppervlak van het apparaat en/of door verdunning door de restruimte van het apparaat. Daarom moet het reservoir na het eerste gebruik van Prialt na 14 dagen worden leeggemaakt en opnieuw worden gevuld. Vervolgens moet de pomp elke 60 dagen worden geleegd en opnieuw worden gevuld.

Prialt moet voorafgaand aan de toediening visueel op deeltjes en verkleuring worden geïnspecteerd. De oplossing mag niet worden gebruikt als deze verkleurd of troebel is of als er deeltjes worden waargenomen.

Uitsluitend bestemd voor éénmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Duitsland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/04/302/004 – 20 ml oplossing voor infusie

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 februari 2005  
Datum van laatste verlenging: 18 september 2014

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prialt 100 microgram/ml oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een ml oplossing bevat 100 µg ziconotide (in de vorm van acetaat).

Elke injectieflacon van 1 ml bevat 100 µg ziconotide (in de vorm van acetaat).

Elke injectieflacon van 2 ml bevat 200 µg ziconotide (in de vorm van acetaat).

Elke injectieflacon van 5 ml bevat 500 µg ziconotide (in de vorm van acetaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie (infusie).

Heldere, kleurloze oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Prialt is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige, chronische pijn bij volwassenen bij wie intrathecale pijnstilling noodzakelijk is.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Alleen een arts die ervaring heeft met het intrathecally toedienen van geneesmiddelen mag een behandeling met ziconotide uitvoeren.

Patiënten moeten voorafgaand aan, na aanvang van en tijdens intrathecale ziconotide een neuropsychiatrische evaluatie ondergaan en onmiddellijk als er klachten of verschijnselen van een depressie ontstaan (zie rubriek 4.3, 4.4, 4.8 en 5.1).

#### Dosering

##### *Start van dosering*

Dosering van ziconotide moet worden opgestart met *niet meer dan* 2,4 µg/dag en getitreerd op basis van de individuele patiënt overeenkomstig de analgetische respons en bijwerkingen.

##### *Dosistitratie*

Beoordeel de dosisvereisten voor elke dosistitratie en pas zo nodig de infusiesnelheid van de pomp aan om de nieuwe dosering te verkrijgen.

Patiënten kunnen in dosisstappen van  $\leq 2,4$  µg/dag tot een maximale dosis van 21,6 µg/dag worden getitreerd. Het minimuminterval tussen dosisverhogingen is 24 uur; om veiligheidsredenen bedraagt het aanbevolen interval 48 uur of meer.

De maximale dagelijkse dosis is 21,6 µg/dag (0,9 µg/uur).

Bij het optreden van een reactie is de mediane dosis ongeveer 6,0 µg/dag en ongeveer 75% van de op de therapie reagerende patiënten in placebogecontroleerde klinische onderzoeken had ≤ 9,6 µg/dag nodig. Echter, om het ontstaan van ernstige bijwerkingen te beperken, duiden meldingen uit de klinische praktijk erop dat op de therapie reagerende patiënten een lagere dagelijkse dosis van ongeveer 3,0 - 4,5 µg/dag of lager nodig kunnen hebben.

Pas de dosis voor intrathecale ziconotide aan overeenkomstig de ernst van de pijn, de reactie van de patiënt op de therapie en het optreden van bijwerkingen.

#### *Algemene behandeling van bijwerkingen*

Voor de behandeling van bijwerkingen kan de dosis indien nodig met elke gewenste hoeveelheid worden verlaagd (inclusief het volledig stoppen met de infusie).

#### *Stopregel*

De behandeling moet worden stopgezet in geval van uitblijvende of onvoldoende werkzaamheid, gedefinieerd als pijnvermindering met minder dan 20% bij de maximaal verdraagbare dosis. De risico-batenverhouding dient altijd per individuele patiënt te worden beoordeeld door de arts.

#### *Nierfunctiestoornis*

Er is geen onderzoek gedaan naar het gebruik bij patiënten met een gestoorde nierfunctie. Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van ziconotide aan patiënten met een gestoorde nierfunctie.

#### *Leverfunctiestoornis*

Er is geen onderzoek gedaan naar het gebruik bij patiënten met een gestoorde leverfunctie. Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van ziconotide aan patiënten met een gestoorde leverfunctie.

#### *Oudere patiënten ≥ 65 jaar*

Bij oudere volwassenen is dosisaanpassing niet nodig. Er moet echter wel rekening mee worden gehouden dat nier- en/of leverinsufficiëntie vaker voorkomt bij patiënten van ≥ 65 jaar.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van ziconotide bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Intrathecaal gebruik.

Ziconotide moet via een intrathecale katheter als een continue infusie worden toegediend, met behulp van een uitwendige of een inwendig geïmplanteerde mechanische infusiepomp waarmee een nauwkeurig infusievolume kan worden afgeleverd. Daar het risico op meningitis door langdurige katheterisatie van de intrathecale ruimte groter is bij gebruik van een uitwendig infusiesysteem met katheter wordt voor het gedurende langere tijd toedienen van ziconotide een inwendig systeem aanbevolen (zie rubriek 4.4). Er mag alleen een uitwendig kathetersysteem worden gebruikt wanneer het niet mogelijk is een inwendig systeem te implanteren.

Wanneer een lage dosis ziconotide noodzakelijk is, bijvoorbeeld bij de titratie aan het begin van de behandeling, dan moet ziconotide voorafgaand aan gebruik met een natriumchloride-oplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9%) zonder conserveermiddel worden verdund.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Combinatie met intrathecale chemotherapie (zie rubriek 4.5).

Een voorgeschiedenis van psychose bij behandeling met ziconotide.

Een voorgeschiedenis van zelfmoordpogingen of zelfmoordgedachten bij behandeling met ziconotide (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.8).

Infectie op de injectieplaats van het micro-infusiesysteem, niet onder controle gebrachte hemorragische diathese en een obstructie van het spinale kanaal die de liquorcirculatie belemmert.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Patiënten moeten voorafgaand aan, na aanvang van en tijdens intrathecale ziconotide een neuropsychiatrische evaluatie ondergaan en onmiddellijk als er klachten of verschijnselen van een depressie ontstaan (zie rubriek 4.3, 4.4 en 4.8).

Verzorgers moeten onmiddellijk contact opnemen met een arts als de patiënt symptomen heeft van een potentieel levensbedreigende bijwerking.

#### Langdurig gebruik

Hoewel de werkzaamheid en veiligheid van ziconotide op lange termijn zijn onderzocht in klinisch open-label onderzoek, is er geen gecontroleerd klinisch onderzoek verricht dat langer duurde dan 3 weken (zie rubriek 5.1). Hierdoor zijn eventuele toxische effecten op de lange termijn op het ruggenmerg niet uitgesloten en in dit opzicht zijn de preklinische gegevens beperkt (zie rubriek 5.3). Daarom is bij langdurige behandeling voorzichtigheid geboden.

#### Risico op infectie

Door intrathecale toediening van geneesmiddelen ontstaat het risico van potentieel ernstige infecties, zoals meningitis, die levensbedreigend kunnen zijn. Met name bij uitwendige systemen is meningitis als gevolg van het binnendringen van organismen via de route van de katheter of als gevolg van een onopzettelijke besmetting van het infusiesysteem een bekende complicatie van intrathecale toediening van geneesmiddelen.

Patiënten en artsen moeten alert zijn op de typische symptomen van meningitis.

Het is nog niet vastgesteld wat de optimale intrathecale plaatsing van de kathetertip is. Door het lager plaatsen van de kathetertip, bijvoorbeeld op lumbaal niveau, kan de incidentie van aan ziconotide gerelateerde neurologische bijwerkingen mogelijk afnemen. De plaats van de kathetertip moet daarom zorgvuldig worden overwogen zodat de toegang tot de spinale nociceptieve segmenten voldoende is, terwijl tegelijkertijd de concentratie van het geneesmiddel op cerebraal niveau wordt geminimaliseerd.

Slechts een klein aantal patiënten ontving tegelijkertijd systemische chemotherapie en intrathecale ziconotide. Bij patiënten die systemische chemotherapie ontvangen, is bij het toedienen van ziconotide voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.5).

#### Stijgingen van creatinekinase

Een stijging van de creatinekinasespiegel, wat gewoonlijk asymptomatisch is, komt veel voor bij patiënten die intrathecally ziconotide krijgen toegediend. Een progressieve stijging van creatinekinase

komt zelden voor. Toch wordt bewaking van de creatinekinasespiegel aanbevolen. Doet zich toch een progressieve stijging voor, of een klinisch significante stijging in combinatie met klinische verschijnselen als myopathie of rhabdomyolyse, dan moet staken van de toediening van ziconotide worden overwogen.

#### Overgevoelighedsreacties

Tijdens klinisch onderzoek zijn geen overgevoelighedsreacties, inclusief anafylaxe, waargenomen en de immunogeniciteit van intrathecaal toegediend ziconotide lijkt laag te zijn. Het optreden van ernstige allergische reacties kan echter niet worden uitgesloten en spontane meldingen van anafylactische reacties zijn ontvangen.

#### Cognitieve en neuropsychiatrische bijwerkingen

Bij patiënten die met ziconotide worden behandeld komen cognitieve en neuropsychiatrische bijwerkingen, met name verwarring, vaak voor. Cognitieve stoornissen doen zich gewoonlijk na verscheidene weken behandeling voor. Bij patiënten die met ziconotide werden behandeld zijn perioden met acute psychiatrische stoornissen, zoals hallucinaties, paranoïde reacties, vijandigheid, agressie, delirium, psychose en manische reacties, gemeld. Als zich tekenen of symptomen van cognitieve stoornissen voordoen of wanneer zich neuropsychiatrische bijwerkingen ontwikkelen, moet de dosis ziconotide worden gereduceerd of gestaakt, maar ook andere oorzaken die hieraan kunnen hebben bijgedragen moeten worden overwogen. De cognitieve effecten van ziconotide zijn gewoonlijk binnen 1-4 weken na staking van behandeling met het geneesmiddel reversibel, maar kunnen in sommige gevallen aanhouden. Het wordt aanbevolen dat patiënten een neuropsychiatrische evaluatie ondergaan voor en na aanvang met intrathecale ziconotide.

Bij patiënten met ernstige chronische pijn is de incidentie van suïcide en suïcidepogingen hoger dan bij de algemene populatie. Ziconotide kan een depressie veroorzaken of verergeren waarbij bij hiervoor vatbare patiënten een suïciderisico kan ontstaan. Patiënten met een voorgeschiedenis van aan zelfmoord gerelateerde voorvallen voorafgaand aan de behandeling lopen een bekend hoger risico op zelfmoordgedachten of zelfmoordgedrag en moeten tijdens de behandeling zorgvuldig worden gemonitord. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moet worden geadviseerd om medisch advies in te winnen indien zich tekenen van zelfmoordgedachten of -gedrag voordoen. Patiënten met een voorgeschiedenis van zelfmoordpogingen bij behandeling met ziconotide mogen ziconotide niet nogmaals krijgen. Ziconotide is gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van zelfmoordpogingen of -gedachten bij behandeling met ziconotide (rubriek 4.3).

#### Onderdrukking van het centrale zenuwstelsel (CZS)

Er zijn patiënten die tijdens behandeling met ziconotide een verlaagd bewustzijn hebben ervaren. Gewoonlijk blijft de patiënt bij bewustzijn en er is geen sprake van een ademhalingdepressie. Zo'n voorval kan spontaan voorbijgaan, maar het gebruik van ziconotide moet worden gestaakt totdat de bewustzijnsverlaging voorbij is. Bij deze patiënten wordt het opnieuw gebruiken van ziconotide niet aanbevolen. Ook moet het afbouwen worden overwogen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die het CZS onderdrukken, omdat deze middelen kunnen bijdragen aan het verlaagde opwindingsniveau.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen specifiek klinisch onderzoek uitgevoerd naar interacties van ziconotide met andere geneesmiddelen. De kans op interacties door metabolisme of door eiwitverdringing in plasma tussen ziconotide en andere geneesmiddelen is echter onwaarschijnlijk door de lage concentratie ziconotide in plasma, doordat het metabolisme plaatsvindt door alomtegenwoordige peptidasen en door de relatief lage proteïnebinding in plasma (zie rubriek 5.2).

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de interactie tussen intrathecale chemotherapie en het intrathecaal toedienen van ziconotide. In combinatie met intrathecale chemotherapie is het gebruik van ziconotide gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).



Slechts een klein aantal patiënten ontving zowel systemische chemotherapie als intrathecaal ziconotide. Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van ziconotide aan patiënten die systemische chemotherapie ontvangen (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die een effect hebben op specifieke peptidasen/proteasen zullen naar verwachting geen effect hebben op de plasmaspiegel van ziconotide. Op basis van zeer beperkt klinisch onderzoek heeft blootstelling aan ziconotide in plasma zowel bij ACE-remmers (zoals benazepril, lisinopril en moëxipril) als bij HIV-proteaseremmers (zoals ritonavir, saquinavir en indinavir) geen duidelijk effect.

Er vindt geen interactie plaats tussen ziconotide en opiaatreceptoren. Indien het gebruik van opiaten bij het starten van de behandeling met ziconotide wordt gestaakt, dan moet dit geleidelijk geschieden. Bij patiënten bij wie het gebruik van intrathecale opiaten wordt afgebouwd, moet de infusie met intrathecale opiaten gedurende een aantal weken geleidelijk aan afnemen en worden vervangen door een farmacologisch equivalente dosis orale opiaten. Het toevoegen van intrathecale ziconotide aan stabiele doses intrathecale morfine (zie rubriek 5.1), is mogelijk, maar het vereist bijzondere aandacht, omdat in onderzoek 202 ondanks de lage dosis ziconotide een hoog percentage neuropsychiatrische bijwerkingen (verwarring/abnormaal denken, paranoïde bijwerkingen en hallucinaties, en een abnormale loop), waarvan sommige ernstig waren, werd waargenomen. Ook braken en anorexie en perifeer oedeem werden waargenomen bij toevoeging van intrathecaal ziconotide aan intrathecaal morfine. De toevoeging van intrathecaal morfine aan stabiele doses intrathecaal ziconotide wordt beter verdragen (er is pruritus gemeld) (zie rubriek 5.1).

Bij gelijktijdige toediening van ziconotide met systemisch toegediend baclofen, clonidine, bupivacaïne of propofol is een hogere incidentie van slaperigheid waargenomen. Daarom wordt het gelijktijdig gebruik ervan voorlopig afgeraden.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gelijktijdig gebruik van gedeeltelijke opioïdenagonisten (zoals buprenorfine) en ziconotide.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ziconotide bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Ziconotide wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of ziconotide/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Prialt moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen specifieke onderzoeken met ziconotide uitgevoerd bij mensen voor het evalueren van effecten op de vruchtbaarheid. In een onderzoek naar mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten waren er geen effecten bij mannetjes terwijl verminderingen in corpora lutea, implantatielocaties en aantal levende embryo's werden opgemerkt bij vrouwtjes (zie rubriek 5.3).

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Prialt heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Ziconotide kan mogelijk verwarring, slaperigheid en andere neurologische bijwerkingen veroorzaken, daarom moet aan patiënten die deze symptomen ervaren, worden geadviseerd geen voertuigen te besturen of machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van ziconotide toegediend als continue intrathecale infusie is geëvalueerd bij meer dan 1.400 patiënten die deelnamen aan klinisch onderzoek naar acute en chronische pijn. De duur van de behandeling varieerde van een bolusinfusie van één uur tot continu gebruik gedurende meer dan 6 jaar. De gemiddelde blootstellingstijd was 43 dagen. De snelheid waarmee de dosis werd geïnfuseerd varieerde van 0,03-912 µg/dag, met een gemiddelde uiteindelijke dosissnelheid van 7,2 µg/dag.

Bij klinisch onderzoek ervoer 88% van de patiënten bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen die in langdurig klinisch onderzoek werden gemeld, waren duizeligheid (42%), misselijkheid (30%), nystagmus (23%), staat van verwarring (25%), afwijkende gang (16%), geheugenstoornis (13%), wazig zien (14%), hoofdpijn (12%), asthenie (13%), overgeven (11%) en slaperigheid (10%). De ernst van de meeste bijwerkingen was licht tot matig en met de tijd verdwenen de klachten vanzelf.

##### Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Tenzij anders vermeld, geeft de tabel hieronder de incidentiepercentages weer van bijwerkingen die in intrathecaal klinisch onderzoek met ziconotide zijn gemeld (korte en langdurige blootstelling). Binnen elke groep van frequentie worden bijwerkingen weergegeven in afnemende volgorde van frequentie.

Zeër vaak ( $\geq 1/10$ )

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

Soms ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

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

Zeër zelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaanklasse	Zeër vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			sepsis, meningitis	
Immuunsysteem-aandoeningen				anafylactische reactie <sup>a</sup>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		verminderde eetlust, anorexia		

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Psychische stoornissen	staat van verwarring	angst, gehoors-hallucinatie, slapeloosheid, agitatie, desoriëntatie, hallucinatie, visuele hallucinatie, depressie, paranoia, prikkelbaarheid, verergerde depressie, nervositeit, affectlabiliteit, veranderingen in mentale toestand, toegenomen angst, verergerde verwarring	delirium, psychotische aandoening, zelfmoordgedachten, zelfmoordpoging, gedachtenblokkade, abnormale dromen, agressiviteit	
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid, nystagmus, geheugenstoornissen, hoofdpijn, slaperigheid	dysartrie, amnesie, dysgeusie, tremor, gestoord evenwicht, ataxie, afasie, branderig gevoel, sedatie, paresthesie, hypo-esthesie, aandachtsstoornis, spraakstoornis, areflexie, abnormale coördinatie, posturele duizeligheid, cognitieve stoornis, hyperesthesie, hyporeflexie, ageusie, verlaagd bewustzijnsniveau, dysesthesie, parosmie, mentale afwijking	onsamenhangendheid, bewustzijnsverlies, coma, stupor, convulsies, CVA, encefalopathie	
Oogaandoeningen	wazig zien	diplopie, visuele stoornis, fotofobie		

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		tinnitus, vertigo		
Hartaandoeningen			atriumfibrillatie	
Bloedvataandoeningen		orthostatische hypotensie, hypotensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		dyspneu	ademnood	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	misselijkheid, braken	diarree, droge mond, constipatie, verergerde misselijkheid, pijn in de bovenbuik	dyspepsie	
Huid- en onderhuidaandoeningen		pruritus, toegenomen transpiratie	uitslag	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		pijn in ledemaat, myalgie, spierspasmen, spierkrampen, spierzwakte, artralgie, perifere zwelling	rabdomyolyse, myositis, rugpijn, spiertrekkingen, nekpijn	
Nier- en urinewegaandoeningen		urineretentie, druppelsgewijs urineren, dysurie, urine-incontinentie	acuut nierfalen	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	afwijkende gang, asthenie	vermoeidheid, pyrexie, lethargie, perifeer oedeem, stijfheid, vallen, borstpijn, het koud hebben, pijn, zich zenuwachtig voelen, ergere pijn	problemen met lopen	

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Onderzoeken		verhoogde creatine-fosfokinase-waarde in bloed, gewichtsverlies	afwijkend elektrocardiogram , verhoogde aspartaat-aminotransferase, verhoogde creatine-fosfokinase MM in bloed, temperatuur-verhoging	

a. Van spontane melding

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Meningitis*

Toediening van geneesmiddelen via de intrathecale route brengt het risico met zich mee van mogelijk ernstige infecties, zoals meningitis, hetgeen levensbedreigend kan zijn. Patiënten en artsen moeten alert zijn op typische symptomen en tekenen van meningitis (zie rubriek 4.4).

#### *Verhogingen van creatinefosfokinase*

Verhogingen in creatinefosfokinase waren gewoonlijk asymptomatisch. Monitoren van creatinefosfokinase is raadzaam. Stoppen met ziconotide dient te worden overwogen in het geval van progressieve of significante verhoging van creatinefosfokinase samen met klinische kenmerken van myopathie of rabdomyolyse (zie rubriek 4.4).

#### *CZS-bijwerkingen*

Cognitieve en neuropsychiatrische bijwerkingen komen vaak voor bij patiënten die worden behandeld met ziconotide. Cognitieve stoornissen doen zich gewoonlijk voor na een behandeling van een aantal weken. Episodes van acute psychiatrische stoornissen, zoals hallucinaties, paranoïde reacties, vijandigheid, agressie, delirium, psychose en manische reacties zijn gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met ziconotide. De dosis ziconotide dient te worden verlaagd of te worden gestopt wanneer zich tekenen of symptomen van cognitieve stoornis of neuropsychiatrische bijwerkingen ontwikkelen, maar met andere bijdragende oorzaken dient eveneens rekening te worden gehouden. De cognitieve effecten van ziconotide zijn gewoonlijk binnen 1 - 4 weken na het stoppen met het geneesmiddel reversibel, maar kunnen in sommige gevallen aanhouden.

De beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico op zelfmoord tijdens gebruik van ziconotide niet uit. Prialt is gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van zelfmoordpogingen of -gedachten bij behandeling met ziconotide (rubriek 4.3). Het wordt aanbevolen dat patiënten een neuropsychiatrische evaluatie ondergaan voor en na aanvang met intrathecale ziconotide (zie rubriek 4.2 en 4.4).

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

Bij onderzoek naar intraveneuze infusie ontvingen gezonde mannelijke vrijwilligers ziconotide met een maximale dosis van 70.000 µg/dag of 3.200 maal de maximaal aanbevolen dagelijkse intrathecale dosis voor infusie. Bij bijna alle proefpersonen die intraveneus hoge doses ziconotide kregen toegediend, werd posturele hypotensie waargenomen.

De maximaal aanbevolen intrathecale dosis bedraagt 21,6 µg/dag. Bij klinisch onderzoek was de maximale toegestane intrathecale dosis ziconotide 912 µg/dag na gedurende 7 dagen optitreren.

### Symptomen

In een klinisch onderzoek ontving een mannelijke kankerpatiënt per ongeluk een overdosis van 744 µg intrathecaal ziconotide gedurende een periode van 24 uur (31 µg/uur) en hervatte de behandeling met de normale dosis na het ervaren van een daling van de VASpi (*Visual Analog Scale of Pain Intensity*) van 82 naar 2,5 mm. Bij sommige patiënten die een intrathecale dosis ontvingen die hoger was dan de maximaal aanbevolen dosis namen de farmacologische effecten toe, zo werden ataxie, nystagmus, duizeligheid, stupor, verlaagd bewustzijnsniveau, spierspasmen, toestand van verwarring, sedatie, hypotensie, afasie, spraakstoornis, misselijkheid en braken waargenomen. Er waren geen aanwijzingen voor een ademhalingsdepressie. De meeste geobserveerde patiënten herstelden binnen 24 uur na staken van het geneesmiddel.

### Behandeling

Bij patiënten die een overdosis ontvingen, moeten algemene medische ondersteunende maatregelen worden getroffen totdat de verergerde farmacologische effecten van het geneesmiddel zijn verdwenen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Analgetica, andere analgetica en antipyretica, ATC-code: N02BG08

### Werkingsmechanisme

Ziconotide is een synthetisch analoog van een ω-conopeptide, MVIIA, dat in het gif van de zeeslak *Conus magus* wordt gevonden. Het is een calciumantagonist van het N-type (NCCB). NCC's regelen in specifieke neuronale populaties het vrijkomen van neurotransmitters voor de spinale verwerking van pijn. Door het binden van deze neuronale NCC's remt ziconotide de voltagegevoelige calciumstroom in primaire nociceptieve afferentia die eindigen in de oppervlakkige lagen van de dorsale hoorn van het ruggenmerg. Hierdoor wordt op zijn beurt het vrijkomen van neurotransmitters (inclusief *Substance P*) geremd, waardoor ook de signaalfunctie voor pijn in het ruggenmerg wordt geremd.

### Farmacodynamische effecten

Hoewel er 1 uur na intrathecale toediening statistisch significante relaties en een redelijke correlatie tussen blootstelling aan liquor (AUC, C<sub>max</sub>) en klinische reactiemetingen zijn waargenomen, zijn er tot op heden geen goed gedefinieerde relaties met de dosisconcentratie-reactie geïdentificeerd. Veel op de therapie reagerende patiënten bereiken binnen enkele uren na levering van een juiste dosis een bijna maximale pijnstilling. Het maximale effect kan bij sommige patiënten echter vertraagd zijn. Daar analgesie en bijwerkingen in vergelijkbare mate optreden, is het aanbevolen minimum interval tussen dosisverhogingen 24 uur; om veiligheidsredenen bedraagt het aanbevolen interval 48 uur of meer. Voor de behandeling van bijwerkingen kan de dosis indien nodig met elke gewenste hoeveelheid worden verlaagd (inclusief het volledig stoppen met de infusie).

Het lijkt erop dat de bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel, met name duizeligheid, misselijkheid en abnormale gang, samenhangen met blootstelling van liquor aan het geneesmiddel, hoewel een definitief verband niet is vastgesteld.

Door de aanbevolen lage intrathecale infusiesnelheid en de relatief snelle plasmaklaring (zie rubriek 5.2) treedt tijdens intrathecale infusie slechts geringe blootstelling van plasma aan ziconotide op. Daarom zouden de farmacologische effecten die samenhangen met systemische blootstelling minimaal moeten zijn.

Bij het optreden van een reactie is de mediane dosis ongeveer 6,0 µg/dag en ongeveer 75% van de op de therapie reagerende patiënten in placebogecontroleerde klinische onderzoeken had ≤ 9,6 µg/dag nodig. Echter, om het ontstaan van ernstige bijwerkingen te beperken, duiden meldingen uit de klinische praktijk erop dat op de therapie reagerende patiënten een lagere dagelijkse dosis van ongeveer 3,0 – 4,5 µg/dag of lager nodig kunnen hebben.

Om het optreden van ernstige bijwerkingen te beperken worden een lage startdosis en lang titratie-interval aanbevolen, waarbij altijd rekening moet worden gehouden met de smalle therapeutische breedte. Er wordt een maximale dosis van 21,6 µg/dag aanbevolen.

In klinisch onderzoek is echter waargenomen dat patiënten die na een langzame titratie gedurende een periode van 3 tot 4 weken doses verdragen van 21,6 µg/dag gewoonlijk ook hogere doses tot maximaal 48,0 µg/dag verdragen.

Er zijn geen aanwijzingen dat patiënten een farmacologische tolerantie voor ziconotide ontwikkelen. Gezien de beperkte hoeveelheid gegevens kan de ontwikkeling van tolerantie echter niet worden uitgesloten. Als de vereiste dosis ziconotide voortdurend wordt verhoogd zonder dat hierdoor de beoogde werking of een toename van de bijwerkingen optreedt, dan moet worden overwogen te onderzoeken of de doorankelijkheid van de intrathecale katheter voldoende is.

Alternatieve doseringsschema's, met inbegrip van het instellen van een dosering met lagere doses van ziconotide en toediening van een bolusdosis, zijn bestudeerd in een beperkt aantal onderzoeken die in de literatuur beschikbaar zijn.

Onderzoeken met toediening van een bolusdosis suggereren dat toediening van een bolusdosis nuttig kan zijn om patiënten aan te duiden die voordeel kunnen hebben van langdurig gebruik van ziconotide, maar bolustoediening kan leiden tot meer bijwerkingen dan toediening met een continue infusie. Deze onderzoeken doen vermoeden dat alternatieve wijzen van toediening van ziconotide mogelijk zijn, maar vanwege de beperkte aantallen patiënten zijn de resultaten niet afdoend en is er op dit moment onvoldoende bewijs om definitieve aanbevelingen te geven voor dergelijke alternatieve doseringsschema's.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er zijn drie placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken naar intrathecaal ziconotide verricht.

In twee kortdurende onderzoeken, 95-001 (maligne pijn) en 96-002 (niet-maligne pijn) waaraan in totaal 366 patiënten deelnamen, is de werkzaamheid van intrathecaal toegediende ziconotide bij ernstige chronische pijn aangetoond. Hiervoor werd de wijziging in het percentage van de score op de VASpi (*Visual Analog Scale of Pain Intensity*) als meting voor de primaire werkzaamheid gebruikt. Deze onderzoeken duurden slechts kort, respectievelijk 5 en 6 dagen, en bij deze onderzoeken werd gebruik gemaakt van een snellere dosisescalatie in combinatie met hogere doses dan in rubriek 4.2 wordt aanbevolen.

Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid van onderzoek 95-001 (pijn door een maligne of niet-maligne aandoening; Staats et al. 2004)

Parameter	Aanvankelijk ingedeeld voor behandeling met		p-waarde
	Ziconotide (n = 71)	Placebo (n = 40)	
Gemiddelde VASpi-score bij de uitgangssituatie in mm (SD)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	–
Gemiddelde VASpi-score aan het eind van de aanvankelijke titratie in mm (SD)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	–
% verbetering van de VASpi-score aan het eind van de aanvankelijke titratie (SD)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Reactie op behandeling <sup>a</sup> n (%)	34 (47,9%)	7 (17,5%)	0,001
Startdosis ziconotide	9,6 µg/dag (0,4 µg/uur)		
Titratiefrequentie	om de 12 uur		
Aangepaste <sup>b</sup> startdosis	2,4 µg/dag (0,1 µg/uur) of minder		
Aangepaste <sup>b</sup> titratiefrequentie	om de 24 uur tot max. dosis of analgesie		
Dosis aan het einde van de titratie (µg/uur)			
Mean	0,91		
Mediaan	0,60		
Bereik	0,074-9,36		

<sup>a</sup>Patiënten werden ingedeeld bij 'reactie op de behandeling' als 1) in vergelijking met de uitgangssituatie een daling van  $\geq 30\%$  in de VASpi-score werd waargenomen, 2) het gelijktijdig gebruik van opioïde analgetica stabiel was of af was genomen, en 3) bij gebruik van opiaten het opiaatype niet was gewijzigd in vergelijking met voor de infusie.

<sup>b</sup>Aanpassingen aan het protocol voor betere tolerantie waren nodig nadat er een hoog aantal neurologische bijwerkingen optrad die gepaard gingen met een hoog stoppercentage. Bijwerkingen waren reversibel en hun incidentie nam af toen de startdosis werd verlaagd en de titratiefrequentie verminderde.

Onderzoeksduur: vijf dagen

SD – Standaarddeviatie.



Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid van onderzoek 96-002 (pijn door een niet-maligne aandoening; Wallace et al. 2006)

Parameter	Aanvankelijk ingedeeld voor behandeling met		p-waarde
	Ziconotide (n = 169) <sup>b</sup>	Placebo (n = 86)	
Gemiddelde VASpi-score bij de uitgangssituatie in mm (SD)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	–
Gemiddelde VASpi-score aan het eind van de aanvankelijke titratie in mm (SD)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	–
% verbetering van de VASpi-score aan het eind van de aanvankelijke titratie (SD)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Reactie op behandeling <sup>a</sup> n (%)	57 (33,7%)	11 (12,8%)	< 0,001
Startdosis ziconotide	9,6 µg/dag (0,4 µg/uur)		
Titratiefrequentie	om de 24 uur tot analgesie, max. dosis of bijwerking		
Titratieduur (uur) en -dosis (µg/uur)	0-24      0,4 24-48      0,9 48-72      1,8 72-96      3,4 96-120     5,3 120-144    7,0		
Herziene <sup>c</sup> startdosis	2,4 µg/dag (0,1 µg/uur)		
Herziene <sup>c</sup> titratiefrequentie	om de 24 uur tot max. dosis of analgesie		
Herziene <sup>c</sup> titratieduur (uur) en -dosis (µg/uur)	0-24      0,1 24-48      0,2 48-72      0,3 72-96      0,6 96-120     1,2 120-144    2,4		
Dosis aan het einde van de titratie (µg/uur)			
Mean	1,02		
Mediaan	0,50		
Bereik	0,019-9,60		

<sup>a</sup>Patiënten werden ingedeeld bij 'reactie op de behandeling' als 1) in vergelijking met de uitgangssituatie een daling van ≥ 30% in de VASpi-score werd waargenomen, 2) het gelijktijdig gebruik van opioïde analgetica stabiel was of af was genomen, en 3) bij gebruik van opiaten het opiaatype niet was gewijzigd in vergelijking met voor de infusie.

<sup>b</sup>Van 164 patiënten werd aan het eind van de titratie een VASpi-score voor ziconotide bepaald.

<sup>c</sup>Aanpassingen aan het protocol voor betere verdraagbaarheid waren nodig omdat er bij hoge doses bijwerkingen ontstonden.

Onderzoeksduur: zes dagen, met nog eens vijf dagen poliklinische onderhoudsbehandeling bij patiënten die reageerden op behandeling met ziconotide  
SD – Standaarddeviatie.

De etiologie van pijn in de onderzoeken 95-001 (maligne pijn) en 96-002 (niet-maligne pijn) varieerde en omvatte onder meer botpijn (n = 38) meestal als gevolg van botmetastasen (n = 34), myelopathie (n = 38), waarbij bij de helft van de patiënten ruggenmergletsels met verlamningsverschijnselen

voorkwam (n = 19), neuropathie (n = 79), radiculopathie (n = 24), rugpijn aan de wervelkolom (n = 91) meestal als gevolg van een mislukte rugoperatie (n = 82) en andere etiologieën (n = 82). Bij sommige patiënten was er meer dan één oorzaak voor de pijn. In alle groepen was de werkzaamheid van intrathecaal toegediend ziconotide duidelijk.

Onderzoek 301 (n = 220) duurde langer (21 dagen), hierbij vond vaker voorzichtig titratie naar boven plaats en werden lagere doses intrathecaal ziconotide gebruikt en van de drie onderzoeken deed aan dit onderzoek de meest refractaire populatie patiënten mee. Bij alle patiënten van onderzoek 301 was de intrathecale behandeling in combinatie met analgetica mislukt en hun artsen beschouwen 97% van de patiënten als therapieresistent voor momenteel beschikbare vormen van behandeling. De meerderheid had pijn aan de wervelkolom (n = 134), met name na een mislukte rugoperatie (n = 110); een kleiner aantal had neuropathie (n = 36). Slechts vijf patiënten leden aan maligne pijn. Het primaire eindpunt was de verandering in het percentage van de VASpi-score. In onderzoek 301 was de werkzaamheid van intrathecaal ziconotide lager dan in de twee eerdere kortdurende onderzoeken. Ook de frequentie en de ernst van de bijwerkingen waren lager, vooral als gevolg van een lagere startdosis van 2,4 µg/dag (0,1 µg/uur). Titratie was toegestaan na minimaal 24 uur en de dosisstappen waren beperkt tot 1,2-2,4 µg/dag.

Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid van onderzoek 301 (refractaire pijn; Rauck et al. 2006)

Parameter	Aanvankelijk ingedeeld voor behandeling met		p-waarde
	Ziconotide (n = 112)	Placebo (n = 108)	
Gemiddelde VASpi-score bij de uitgangssituatie in mm (SD)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Gemiddelde VASpi-score aan het eind van de aanvankelijke titratie in mm (SD)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	-
% verbetering van de VASPI-score aan het eind van de aanvankelijke titratie (SD)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Reactie op behandeling <sup>a</sup> n (%)	18 (16,1%)	13 (12,0%)	0,390
Startdosis ziconotide	2,4 µg/dag (0,1 µg/uur)		
Titratiefrequentie	minimaal 24 uur		
Titratiedosis	beperkt tot 1,2- 2,4 µg/dag (0,05- 0,10 µg/uur)		
Dosis aan het einde van de titratie (µg/uur)			
<i>Mean</i>	0,29		
Mediaan	0,25		
Bereik	0,0-0,80		

<sup>a</sup>Patiënten werden ingedeeld bij 'reactie op de behandeling' als zich in vergelijking met de uitgangssituatie een daling van ≥ 30% in de VASpi-score voordeed.

Onderzoeksduur: 21 dagen

SD – Standaarddeviatie.

#### Postmarketingervaring

Sinds de goedkeuring van de handelsvergunning zijn gegevens uit de praktijk gepubliceerd over langdurige pijnbestrijding door monotherapie met ziconotide bij < 100 patiënten. Bij patiënten die in een eerste onderzoek op de behandeling reageerden (ongeveer 50% van de patiënten), leidde veilig en effectief gebruik van ziconotide in een lage startdosis, een lage titratiedosis en minder frequente titratie-intervallen tot pijnverlichting met een verbeterd veiligheidsprofiel vergeleken met een hoge startdosis en snelle titratie.

#### Combinatie-onderzoek met intratheaal morfine

Uit de klinische onderzoeken 201 en 202 blijkt dat de combinatie van intratheaal ziconotide en intratheaal morfine de pijn effectief kan verlichten en het systemisch opioïdengebruik gedurende een langere periode kan verlagen bij patiënten bij wie de pijn met alleen de maximale verdragen dosis intratheaal ziconotide (mediaan 8,7 µg/dag, *mean* 25,7 µg/dag – onderzoek 201) of intratheaal morfine (onderzoek 202) onvoldoende werd verlicht. Wanneer intratheaal ziconotide aan stabiele doses intratheaal morfine wordt toegevoegd, kunnen, net als bij de aanvang van de monotherapie met intratheaal ziconotide, psychotische bijwerkingen optreden (bv. hallucinaties, paranoïde reacties) of kan de behandeling als gevolg van de toegenomen bijwerkingen worden gestaakt (zie rubriek 4.5).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij patiënten met chronische pijn is de liquorfarmacokinetiek van ziconotide onderzocht na een één uur durende intrathecale infusie van 1-10 µg ziconotide. Ook werd de farmacokinetiek van plasma na intraveneuze doses (0,3-10 µg/kg/24 uur) onderzocht. De gegevens van de intrathecale en intraveneuze farmacokinetiek worden hieronder samengevat.

#### De farmacokinetiek van ziconotide in liquor en in plasma [*mean* ± SD (mediaan)]

Toedienings-weg	Vocht-matrix	Aantal patiënten	KL (ml/min)	Vd (ml)	t <sub>½</sub> (uur)
Intratheaal	Liquor	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
Intraveneus	Plasma	21	270 ± 44 (260)	30.460 ± 6.366 (29.320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

KL = klaring; Vd = distributievolume; t<sub>½</sub> = halfwaardetijd

#### Absorptie

Na intrathecale toediening gedurende een uur (1-10 µg) waren de waarden voor zowel cumulatieve blootstelling (AUC, bereik: 83,6 - 608 ng/uur/ml) als maximale blootstelling (C<sub>max</sub>, bereik: 16,4 - 132 ng/ml) variabel en dosisafhankelijk, maar leken slecht ongeveer dosisproportioneel. De plasmaconcentraties na continue (≥ 48 uur) intrathecale infusie (≤ 21,6 µg/dag) lijken relatief laag te zijn en zijn gewoonlijk niet te detecteren (dat wil zeggen dat ongeveer 80% van de plasmamonsters die bij pijnpatiënten werden verzameld een niet kwantificeerbaar geneesmiddel bevatte, < 0,04 ng/ml). Na langdurige intrathecale toediening (tot maximaal 9 maanden) is geen verhoogde ziconotidespiegel in plasma waargenomen.

#### Distributie

Het distributievolume van de mediaan van ziconotide in liquor (Vd: 99 ml) ligt tussen het liquorvolume van het ruggenmerg (ongeveer 75 ml) en het totale liquorvolume (ongeveer 130 ml). Ziconotide lijkt zich voornamelijk binnen de liquor te distribueren totdat het zich verplaatst naar de systemische circulatie. Bij het bereiken van de systemische circulatie lijkt ziconotide uitgebreider te worden gedistribueerd, wat wordt gebaseerd op een plasmadistributievolume van ongeveer 30 l en slechts ongeveer 53% wordt (niet-specifiek) gebonden aan humane plasmaproteïnen.

#### Biotransformatie

Ziconotide is een peptide dat bestaat uit 25 in de natuur voorkomende aminozuren van de L-configuratie, en lijkt niet noemenswaardig in de liquor te worden gemetaboliseerd. Na passage in de

systemische circulatie wordt van ziconotide verwacht dat het primair gevoelig is voor proteolytische splitsing door de verschillende ubiquitaire peptidasen/proteasen die in de meeste organen aanwezig zijn (zoals de nieren, de lever, de longen, de spieren, enz.) en dus wordt gesplitst in peptidefragmenten en de individuele bestanddeelvrije aminozuren ervan. Van de gegenereerde vrije aminozuren wordt verwacht dat ze door het cellulaire dragersystemen worden opgenomen en worden onderworpen aan het normale intermediaire metabolisme of worden gebruikt als substraten voor constitutieve biosynthetische processen. Door de brede distributie van deze peptidasen wordt niet verwacht dat een lever- of nierstoornis invloed heeft op de systemische klaring van ziconotide. De biologische activiteit van de verschillende te verwachten proteolytische afbraakproducten is niet beoordeeld. Het is niet waarschijnlijk dat de afbraakproducten van ziconotide een significante biologische activiteit vertonen, aangezien van de peptiden die bestaan uit de afzonderlijke peptide-lusstructuren is vastgesteld dat ze een bindingsaffiniteit tot de N-type voltagegevoelige calciumkanalen hebben die verscheidene orden van grootte lager is dan die van de moederverbinding (ziconotide).

### Eliminatie

De gemiddelde ziconotideklaring (0,38 ml/min) ligt dicht bij de humane omzettingssnelheid voor liquor bij volwassenen (0,3-0,4 ml/min). Het lijkt er daarom op dat ziconotide voornamelijk uit de liquor wordt geëlimineerd (*mean*  $t_{1/2}$  = 4,6 uur) door het bulkeffect van de filtratie van de liquor door de arachnoideavilli uit het centrale zenuwstelsel met afvloed naar de systemische circulatie. Zowel door de lage intrathecale infusiesnelheid als door de relatief snelle plasmaklaring kunnen na intrathecale toediening slechts zeer lage circulerende plasmaconcentraties ziconotide worden waargenomen. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd in plasma is 1,3 uur. Ziconotide is een relatief kleine molecuulgewichtpeptide (MW = 2.639) en wordt door de nierglomerulus gefilterd, maar na een intraveneuze infusie worden in humane urine alleen minimale hoeveelheden ziconotide (< 1%) teruggevonden. Dit komt doordat het grootste deel van de gefilterde actieve stof snel via endocytose wordt opgenomen en uiteindelijk naar de systemische circulatie wordt getransporteerd.

### Nier- en leverfunctiestoornissen

Er zijn geen officiële onderzoeken uitgevoerd waarin de invloed van nier- of leverfunctiestoornissen wordt beoordeeld. Gezien het feit dat er peptidasen aanwezig zijn in diverse lichaamsorganen, wordt echter niet verwacht dat nier- of leverfunctiestoornis een significante invloed zal hebben op de systemische blootstelling aan ziconotide.

### Andere speciale populaties

Hoewel slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn, oefenen ras, lengte, gewicht, sekse of leeftijd na intrathecale toediening geen duidelijke invloed uit op de blootstelling van de liquor aan ziconotide.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Bij onderzoek naar subchronische continue intrathecale infusies bij ratten en honden werden bij een  $\geq 8$ -voudige dosis van de maximaal aanbevolen klinische intrathecale infusiedosis van 21,6  $\mu\text{g}/\text{dag}$  (op basis van mg/kg) gedragseffecten waargenomen. Deze effecten werden gedefinieerd door buitensporige farmacologische acties van ziconotide en niet door neurotoxische laesies of toxiciteit van de doelorganen. De waarnemingen omvatten onder meer reversibele neurologische effecten van voorbijgaande aard, bestaande uit tremoren, ongecoördineerde bewegingen en hyper- en hypoactiviteit.

Bij experimenteel onderzoek bij dieren zijn voor de neuronale functies van continue N-type calciumantagonisten geen consequenties op lange termijn aangetoond. Bij experimenteel onderzoek bij dieren zijn de wijzigingen in de neurologische signaalfunctie niet onderzocht. Ziconotide veroorzaakte geen bacteriële genmutatie en was niet genotoxisch. Er is geen langdurig onderzoek bij dieren verricht naar de potentiële carcinogeniciteit van ziconotide. Bij een test met het *in vitro* embryo van de

Syrische hamster (SHE) veroorzaakte ziconotide echter geen celtransformatie en na sub-chronische intrathecale blootstelling bij honden vond er geen stijging van de celproliferatie (preneoplastische laesievorming) of apoptosis plaats.

Bij fertiliteitsonderzoek bij ratten traden bij de mannetjes geen effecten op, terwijl bij de vrouwtjes een reductie van de corpora lutea, van de implantatieplaatsen en van het aantal levende embryo's werd waargenomen. Bij de maximaal aanbevolen intrathecale dosis werden bij de vrouwelijke reproductie en de postnatale ontwikkeling bij ratten geen bijwerkingen waargenomen bij een systemische blootstelling tot maximaal 2.300 maal de humane blootstelling.

Bij ratten en konijnen bleek ziconotide niet teratogeen te zijn bij een blootstelling aan meer dan 100 maal humane plasmawaarden.

Door de relatief hoge systemische blootstelling die nodig is om deze effecten bij ratten en konijnen op te wekken wijzen deze resultaten niet op een significant risico bij de mens.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Methionine  
Natriumchloride  
Water voor injecties  
Zoutzuur (voor aanpassing van de pH)  
Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

#### Houdbaarheid tijdens gebruik (verdund product)

Gedurende 60 dagen en bij 37 °C is de chemische en fysische stabiliteit bij gebruik aangetoond.

Vanuit een microbiologisch gezichtspunt moet het product na verdunning onmiddellijk in de infusiepomp worden aangebracht. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslagduur bij gebruik en de opslagvoorwaarden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Gewoonlijk is dit niet langer dan 24 uur bij een bewaartemperatuur van 2°C tot 8°C, tenzij de verdunning in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Type I glazen injectieflacons met butylrubberen stop gecoat met gefluoreerd polymeer.

Elke injectieflacon bevat 1, 2 of 5 ml oplossing voor infusie.

Een injectieflacon per doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Als verdunning noodzakelijk is, moet Prialt voorafgaand aan gebruik aseptisch worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie zonder conserveermiddel. De concentratie van de oplossing die in de infusiepomp wordt gebruikt mag in een uitwendige pomp niet lager zijn dan 5 µg/ml ziconotide en in een inwendige pomp niet lager dan 25 µg/ml.

Tijdens de bereiding en hantering van de oplossing voor infusie en het opnieuw vullen van de pomp moeten strikte aseptische procedures worden gebruikt. De patiënt en de zorgverleners moeten bekend zijn met de wijze waarop moet worden omgegaan met het uitwendige of inwendige infusiesysteem en moeten zich bewust zijn van de noodzaak dat een infectie moet worden voorkomen.

Voor het gebruik van de pompen zijn bij de fabrikant specifieke instructies verkrijgbaar.

Van Prialt is aangetoond dat het bij de hierboven vermelde concentratieniveaus chemisch en fysiek compatibel is met de implanteerbare Synchronomed-pomp en de uitwendige CADD-Micro-pomp. Wanneer de Synchronomed-pomp niet al eerder is blootgesteld aan het geneesmiddel is de chemische en fysische stabiliteit in de pomp tijdens gebruik gedurende 14 dagen en bij 37 °C aangetoond. De eerste vulling moet daarom na 14 dagen worden vervangen.

In de Synchronomed-pomp die eerder al aan het geneesmiddel werd blootgesteld was Prialt gedurende 60 dagen bij 37 °C stabiel. In de CADD-Micro-pomp is de stabiliteit gedurende 21 dagen bij kamertemperatuur aangetoond.

De technische gegevens worden uitsluitend ter informatie gegeven en dienen de keuze van de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg niet te beperken. Voor het leveren van Prialt moeten pompen met CE-merk die gelijk zijn aan de Synchronomed- en de CADD-Micro-pomp worden gebruikt.

Pompen die eerder werden gebruikt voor het leveren van andere geneesmiddelen moeten voordat de pomp met Prialt wordt gevuld drie maal worden doorgespoeld met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie (zonder conserveermiddel). Het inbrengen van lucht in het pompreservoir of het patroon moet tot een minimum worden beperkt, omdat ziconotide door zuurstof kan worden afgebroken.

Een inwendige pomp moet voorafgaand aan de aanvang van de therapie drie maal worden doorgespoeld met 2 ml Prialt van 25 µg/ml. De concentratie Prialt in een pomp waarin niet eerder Prialt is gebruikt is mogelijk lager door de resorptie op het oppervlak van het apparaat en/of door verdunning door de restruimte van het apparaat. Daarom moet het reservoir na het eerste gebruik van Prialt na 14 dagen worden leeggemaakt en opnieuw worden gevuld. Vervolgens moet de pomp elke 60 dagen worden geleegd en opnieuw worden gevuld.

Prialt moet voorafgaand aan de toediening visueel op deeltjes en verkleuring worden geïnspecteerd. De oplossing mag niet worden gebruikt als deze verkleurd of troebel is of als er deeltjes worden waargenomen.

Uitsluitend bestemd voor éénmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Duitsland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/04/302/001 – 1 ml oplossing voor infusie  
EU/1/04/302/002 – 2 ml oplossing voor infusie  
EU/1/04/302/003 – 5 ml oplossing voor infusie

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 februari 2005  
Datum van laatste verlenging: 18 september 2014

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**



**A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

HWI pharma services GmbH  
Straßburger Straße 77  
77767 Appenweier  
Duitsland

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**Risk Management Plan (RMP)**

Niet van toepassing.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Prialt 25 microgram/ml oplossing voor infusie  
ziconotide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke ml bevat 25 microgram ziconotide (in de vorm van acetaat)  
Elke injectieflacon bevat 500 microgram ziconotide (in de vorm van acetaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

methionine, natriumchloride, water voor injecties, zoutzuur en natriumhydroxide.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor infusie.

1 injectieflacon van 20 ml  
500 microgram/20 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Intrathecaal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/04/302/004

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Prialt 25 µg/ml oplossing voor infusie  
ziconotide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke ml bevat 25 microgram ziconotide (in de vorm van acetaat)  
Elke injectieflacon bevat 500 microgram ziconotide (in de vorm van acetaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

methionine, natriumchloride, water voor injecties, zoutzuur en natriumhydroxide.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor infusie.

1 injectieflacon van 20 ml  
500 microgram/20 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Intrathecaal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/04/302/004

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **BUITENVERPAKKING**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Prialt 100 microgram/ml oplossing voor infusie  
ziconotide

#### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

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

Elke ml bevat 100 microgram ziconotide (in de vorm van acetaat).  
Elke injectieflacon bevat 100 microgram ziconotide (in de vorm van acetaat).

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

Elke ml bevat 100 microgram ziconotide (in de vorm van acetaat).  
Elke injectieflacon bevat 200 microgram ziconotide (in de vorm van acetaat).

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

Elke ml bevat 100 microgram ziconotide (in de vorm van acetaat).  
Elke injectieflacon bevat 500 microgram ziconotide (in de vorm van acetaat).

#### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

methionine, natriumchloride, water voor injecties, zoutzuur en natriumhydroxide.

#### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor infusie.

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

1 injectieflacon van 1 ml  
1 ml  
100 microgram/1 ml

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

1 injectieflacon van 2 ml  
2 ml  
200 microgram/2 ml

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

1 injectieflacon van 5 ml  
5 ml  
500 microgram/5 ml

#### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Intrathecaal gebruik



**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

1 ml:

EU/1/04/302/001

2 ml:

EU/1/04/302/002

5 ml:

EU/1/04/302/003

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Prialt 100 µg/ml infusie  
ziconotide  
Intrathecaal gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 ml:

1 ml

100 µg/1 ml

2 ml:

2 ml

200 µg/2 ml

5 ml:

5 ml

500 µg/5 ml

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Prialt 25 microgram/ml oplossing voor infusie** Ziconotide

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel ontvangt want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Prialt en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet ontvangen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Prialt en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Prialt bevat de werkzame stof ziconotide dat behoort tot een groep geneesmiddelen die analgetica of 'pijnstillers' worden genoemd. Prialt wordt gebruikt voor de behandeling van ernstige, langdurige pijn bij volwassenen die een pijnstiller nodig hebben door middel van intrathecale injectie (injectie in de ruimte rondom het ruggenmerg en de hersenen).

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet ontvangen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet ontvangen?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Er wordt een geneesmiddel tegen kanker in de ruimte rondom uw ruggenmerg toegediend.
- U heeft een voorgeschiedenis van zelfmoordpogingen of zelfmoordgedachten bij behandeling met ziconotide.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Patiënten moeten voorafgaand aan, na aanvang van en tijdens intrathecale ziconotide een neuropsychiatrische evaluatie ondergaan en onmiddellijk als er klachten of verschijnselen van een depressie ontstaan.

Verzorgers moeten onmiddellijk contact opnemen met een arts als de patiënt verschijnselen heeft van een mogelijk levensbedreigende bijwerking.

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel ontvangt.

- De effecten van langdurige behandeling van Prialt zijn op dit moment nog niet bepaald en de mogelijkheid van toxische effecten op het ruggenmerg zijn nog niet uitgesloten. In het geval dat langdurige behandeling nodig is, kan controle nodig zijn (zoals besloten door uw arts).
- Als Prialt bij u wordt toegediend via een pomp die u aan de buitenkant van uw lichaam draagt, dan is het belangrijk dat u een maal per dag controleert of er zich tekenen van een infectie voordoen op de plaats waar de buis uw lichaam binnengaat.
- Als u rondom de buis tekenen van infectie ziet, zoals roodheid van de huid, zwelling, pijn of afscheiding, dan moet u dit onmiddellijk aan uw arts vertellen en moet de infectie meteen worden behandeld.

- Als u een gevoeligheid ontwikkelt in het gebied rondom de buis zonder dat zich daar tekenen van een infectie voordoen, dan moet u zo snel mogelijk advies vragen aan uw arts omdat ook gevoeligheid een vroeg teken van infectie kan zijn.
- Als Prialt bij u via een pomp in uw lichaam wordt toegediend, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als een deel van de infusiebuis losraakt.
- Als u een van de volgende symptomen ervaart: hoge temperatuur, hoofdpijn, stijve nek, vermoeidheid, verwarring, u ziek voelen, overgeven of nu en dan toevallen heeft, dan kan dit een teken van meningitis zijn. Vertel het onmiddellijk aan uw arts als een van de hierboven vermelde symptomen zich bij u voordoet.
- Als u een negatieve verandering in uw denken, stemming of geheugen waarneemt, vertel dit dan aan uw arts.
- Als u chemotherapie ontvangt, moet u uw arts op de hoogte stellen.
- U kunt een verhoogde spiegel van een enzym in uw bloed hebben dat creatinekinase wordt genoemd en hoewel dit over het algemeen geen symptomen of problemen veroorzaakt, zal uw arts het niveau ervan waarschijnlijk controleren. Daarnaast kunt u van tijd tot tijd spierproblemen ondervinden. Wanneer dit het geval is, dient u onmiddellijk uw arts te informeren, daar hij/zij kan besluiten uw behandeling met Prialt te stoppen.
- U dient uw arts onmiddellijk te informeren wanneer u na het ontvangen van uw behandeling een van de volgende symptomen ondervindt: plotselinge kortademigheid, ademhalingsproblemen, pijn in de borst, zwelling van de oogleden, het gezicht of de lippen, uitslag of jeuk (met name over het hele lichaam). Dit kunnen tekenen zijn van een ernstige allergische reactie.
- Bij patiënten met ernstige chronische pijn, is de waarschijnlijkheid van zelfmoord en poging tot zelfmoord groter dan bij de algemene populatie. Prialt kan ook depressie veroorzaken of verergeren bij mensen die reeds vatbaar zijn. Als u depressie ondervindt of een voorgeschiedenis van depressie heeft, verzoeken wij u uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren voordat men u Prialt geeft. Wanneer u, nadat u bent gestart met Prialt, een verergering van uw depressie ondervindt of enige andere symptomen ondervindt die van invloed zijn op uw stemming verzoeken wij u uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren.
- Tijdens de behandeling kunt u slaperig zijn of zich niet volledig bewust zijn van uw omgeving. Wanneer dit gebeurt, dient u onmiddellijk uw arts te informeren, daar hij/zij kan beslissen uw behandeling met Prialt te stoppen.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Het gebruik van Prialt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar wordt niet aanbevolen.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Prialt nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken (bijvoorbeeld baclofen, dat wordt gebruikt voor het behandelen van spierspasticiteit, clonidine, dat wordt gebruikt voor het behandelen van hoge bloeddruk, bupivacaïne, dat wordt gebruikt voor lokale anesthesie, morfine dat wordt gebruikt als pijnstiller, propofol, dat wordt gebruikt voor algehele anesthesie, of enig geneesmiddel dat wordt toegediend door middel van intrathecale injectie (injectie in de ruimte die het ruggenmerg en de hersenen omringt))? Vertel dat dan uw arts. Als Prialt aan u wordt toegediend in combinatie met bepaalde andere geneesmiddelen die worden gebruikt om pijn te behandelen, dan kunt u zich hierdoor slaperig voelen.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Prialt wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Er zijn meldingen dat het gebruik van Prialt verwarring en sufheid veroorzaakt. Vraag uw arts om advies voordat u een voertuig bestuurt of een machine bedient.

### **Prialt bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per maximaal aanbevolen intrathecale dosis (21,6 microgram per dag), dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Uw behandeling met Prialt wordt geregeld door een arts die ervaring heeft met het toedienen van geneesmiddelen in de ruimte rondom het ruggenmerg, en in het gebruik van inwendige en uitwendige infusiepompen.

De aanbevolen aanvangsdosis is *niet meer dan* 2,4 microgram per dag. Uw arts kan de dosis Prialt in overeenstemming met de ernst van uw pijn heel langzaam aanpassen door maximaal 2,4 microgram/dag toe te voegen. De maximale dosis bedraagt 21,6 microgram/dag. Bij de aanvang van uw behandeling kan uw arts uw dosis om de 1 tot 2 dagen of langer verhogen. Als dit nodig mocht zijn omdat de bijwerkingen te groot zijn, dan kan de dosis worden verlaagd of kan de injectie worden gestopt.

Prialt wordt toegediend als een zeer langzame, continue injectie in de ruimte rondom uw ruggenmerg (intrathecaal gebruik). Het geneesmiddel wordt continu toegediend via een pomp die in uw buikwand wordt geïmplanteerd of die uitwendig in een riemtas wordt geplaatst. Uw arts bespreekt met u welke pomp voor u het meest geschikt is en wanneer de pomp opnieuw moet worden gevuld.

Pijnstilling kan stapsgewijs worden bereikt door de dosis Prialt heel langzaam aan te passen. Als u vindt dat u bij ontvangst van Prialt nog te veel pijn heeft, of dat de bijwerkingen te ernstig zijn, praat hier dan met uw arts over.

Voordat Prialt aan u wordt gegeven kan uw arts beslissen langzaam te stoppen met het toedienen van opiaten (andere geneesmiddeltypen die worden gebruikt voor het behandelen van pijn) in uw ruggenmerg en daarvoor in de plaats andere pijn geneesmiddelen voorschrijven.

#### **Heeft u te veel van dit middel ontvangen?**

Als u meer Prialt heeft toegediend gekregen dan uw arts had bedoeld, dan kunt u zich onwel voelen met symptomen als verwarring, spraakproblemen, woordvindingsproblemen, overmatig beven, licht gevoel in het hoofd, overmatige slaperigheid, u ziek voelen of ziek zijn. Als dit gebeurt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

#### **Ernstige bijwerkingen**

U moet uw arts onmiddellijk informeren wanneer u deze ernstige bijwerkingen opmerkt, omdat u dan mogelijk dringend medische behandeling nodig heeft.

- Hersenvliesontsteking (meningitis) (kan maximaal 1 op de 100 mensen treffen) – is ontsteking van de bedekkende vliezen van de hersenen en het ruggenmerg die gewoonlijk wordt veroorzaakt door een infectie. Symptomen van hersenvliesontsteking zijn hoofdpijn, stijve nek, niet verdragen van fel licht, koorts, braken, verwardheid en slaperigheid.

- Convulsies (kan maximaal 1 op de 100 mensen treffen) – bij convulsies (epileptische aanvallen) schudt het lichaam van een persoon snel en ongecontroleerd. Tijdens een convulsie, spannen en ontspannen de spieren van een persoon zich herhaaldelijk en kan de persoon het bewustzijn verliezen.
- Gedachten aan zelfmoord of een zelfmoordpoging (kan maximaal 1 op de 100 mensen treffen).
- Rabdomyolyse (kan maximaal 1 op de 100 mensen treffen) – is de afbraak van spiervezels die kan leiden tot nierbeschadiging. Symptomen van rabdomyolyse zijn abnormale kleur van urine (bruinkleurig), verminderde urineproductie, spierzwakte, spierpijn en gevoelige spieren.
- Coma (kan maximaal 1 op de 100 mensen treffen) – een staat van bewusteloosheid met problemen met reageren of wakker worden.
- Anafylactische reactie (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) – is een ernstige allergische reactie, waarvan de tekenen plotselinge kortademigheid, ademhalingsproblemen, pijn in de borst, zwelling van de oogleden, het gezicht of de lippen, uitslag of jeuk (met name over het hele lichaam) zijn.

### **Andere bijwerkingen:**

#### **Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 mensen treffen)**

Verwarring, duizeligheid, wazig zien, hoofdpijn, snelle heen-en-weerbewegingen van de ogen, geheugenverlies of geheugenstoornissen (vergeetachtigheid), overgeven, misselijkheid, een geheel gevoel van zwakte en slaperigheid.

#### **Vaak (kan minder dan 1 op de 10 mensen treffen)**

Verminderde eetlust, angst of toegenomen angst, hallucinaties, niet in staat in slaap te vallen of door te slapen, agitatie, desoriëntatie, depressie of verergerde depressie, nervositeit, stemmingswisselingen, wijzigingen in de mentale toestand (abnormale gedachten, verwarring), paranoia, prikkelbaarheid, verergerde verwarring, problemen met leren, geheugen of denken, afwezige of gestoorde reflexen, problemen bij het uitdrukken of begrijpen van woorden, onduidelijke spraak, spraakproblemen of verlies van het spraakvermogen, traagheid, gestoorde balans of coördinatie, brandend gevoel, toegenomen abnormaal gevoel, lager bewustzijnsniveau (niet reagerend of bijna bewusteloos), sedatie, concentratieproblemen, problemen met het vermogen tot ruiken, vreemde of geen smaak, beven, tintelingen, dubbel zien, gezichtsstoornissen, intolerantie voor licht, tinnitus (oorsuizen), duizeligheid of een draaierig gevoel, licht gevoel in het hoofd of duizelig bij het staan, lage bloeddruk, kortademigheid, droge mond, buikpijn, verergerde misselijkheid, diarree, obstipatie, zweten, jeuk, spierzwakte, spierspasmen, spierkrampen, spier- of gewrichtspijn, urineren moeizaam of pijnlijk, problemen bij het beginnen met of het beheersen van het urineren, zich zenuwachtig voelen, vallen, pijn of verergerde pijn, vermoeidheid, het koud hebben, zwelling in het gezicht, van de benen of de voeten, pijn op de borst, veranderingen in de bloedsuitslagen, mentale stoornissen en gewichtsverlies.

#### **Soms (kan minder dan 1 op de 100 mensen treffen)**

Infectie van de bloedstroom, delirium (geestelijke verwarring), psychotische aandoening (abnormaal denken en waanideeën), gedachtenstoornissen, abnormale dromen, onsamenhangendheid (niet helder kunnen denken), verlies van bewustzijn, stupor (niet reageren/moeilijk wakker te krijgen), beroerte, encefalopathie (hersenstoornis), agressie, abnormaal hartritme, ademhalingsproblemen, indigestie, uitslag, spierontsteking, rugpijn, spiertrekkingen, nekpijn, acuut nierfalen, abnormale ECG, verhoogde lichaamstemperatuur, moeite met lopen.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.



## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de buitenverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Bij 37 °C is de chemische en fysische stabiliteit bij gebruik gedurende 60 dagen aangetoond.

Vanuit een microbiologisch gezichtspunt moet het product als het verdund is onmiddellijk worden overgebracht in de infusiepomp. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslagduur voorafgaand aan gebruik en de opslagvoorwaarden bij gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Gewoonlijk is dit niet langer dan 24 uur bij een bewaartemperatuur van 2 °C tot 8 °C, tenzij de verdunning in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u enige verkleuring of vertroebeling opmerkt of wanneer deeltjes worden waargenomen.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ziconotide.
- Een ml oplossing bevat 25 microgram ziconotide (in de vorm van acetaat).
- Elke injectieflacon van 20 ml bevat 500 microgram ziconotide (in de vorm van acetaat).
- De andere stoffen in dit middel zijn methionine, natriumchloride, water voor injecties, zoutzuur en natriumhydroxide.

### Hoe ziet Prialt eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Prialt is een oplossing voor infusie (infusie). De oplossing is helder en kleurloos. Prialt wordt geleverd in een verpakking die een enkele injectieflacon van 20 ml bevat.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Duitsland

### Fabrikant:

HWI pharma services GmbH  
Straßburger Straße 77  
77767 Appenweier  
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

-----  
**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

**Instructies voor gebruik en verwerking**

Prialt wordt geleverd als een heldere, kleurloze oplossing in een injectieflacon voor eenmalig gebruik. De oplossing moet voorafgaand aan de toediening visueel op deeltjes en verkleuring worden geïnspecteerd. De oplossing mag niet worden gebruikt als deze verkleurd of troebel is of als er deeltjes worden waargenomen.

Uitsluitend bestemd voor éénmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Als verdunning noodzakelijk is, moet Prialt voorafgaand aan gebruik aseptisch worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie zonder conserveermiddel. De concentratie van de oplossing die in de infusiepomp wordt gebruikt mag in een uitwendige pomp niet lager zijn dan 5 µg/ml ziconotide en in een inwendige pomp niet lager dan 25 µg/ml.

Tijdens de bereiding en hantering van de oplossing voor infusie en het opnieuw vullen van de pomp moeten strikte aseptische procedures worden gebruikt. De patiënt en de zorgverleners moeten bekend zijn met de wijze waarop moet worden omgegaan met het uitwendige of inwendige infusiesysteem en moeten zich bewust zijn van de noodzaak dat een infectie moet worden voorkomen.

Voor het gebruik van de pompen zijn bij de fabrikant specifieke instructies verkrijgbaar.

Van Prialt is aangetoond dat het bij de hierboven vermelde concentratieniveaus chemisch en fysiek compatibel is met de implanteerbare Synchromed-pomp en de uitwendige CADD-Micro-pomp. Wanneer de Synchromed-pomp niet al eerder is blootgesteld aan het geneesmiddel is de chemische en fysieke stabiliteit in de pomp tijdens gebruik gedurende 14 dagen en bij 37°C aangetoond. De eerste vulling moet daarom na 14 dagen worden vervangen.

In de Synchromed-pomp die eerder al aan het geneesmiddel werd blootgesteld was Prialt gedurende 60 dagen bij 37°C stabiel. In de CADD-Micro-pomp is de stabiliteit gedurende 21 dagen bij kamertemperatuur aangetoond.

De technische gegevens worden uitsluitend ter informatie gegeven en dienen de keuze van de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg niet te beperken. Voor het leveren van ziconotide moeten pompen met CE-merk die gelijk zijn aan de Synchromed- en de CADD-Micro-pomp worden gebruikt.

Pompen die eerder werden gebruikt voor het leveren van andere geneesmiddelen moeten drie maal worden doorgespoeld met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie (zonder conserveermiddel) voordat de pomp met ziconotide wordt gevuld. Het inbrengen van lucht in het pompreservoir of het patroon moet tot een minimum worden beperkt, omdat ziconotide door zuurstof kan worden afgebroken.

Een inwendige pomp moet voorafgaand aan de aanvang van de therapie drie maal worden doorgespoeld met 2 ml van de oplossing van 25 µg/ml. De concentratie Prialt in een pomp waarin niet eerder Prialt is gebruikt, is mogelijk lager door de resorptie op het oppervlak van het apparaat en/of door verdunning door de restruimte van het apparaat. Daarom moet het reservoir na het eerste gebruik van Prialt na 14 dagen worden leeggemaakt en opnieuw worden gevuld. Vervolgens moet de pomp elke 60 dagen worden geleegd en opnieuw worden gevuld.

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Prialt 100 microgram/ml oplossing voor infusie** Ziconotide

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel ontvangt want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Prialt en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet ontvangen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Prialt en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Prialt bevat de werkzame stof ziconotide dat behoort tot een groep geneesmiddelen die analgetica of 'pijnstillers' worden genoemd. Prialt wordt gebruikt voor de behandeling van ernstige, langdurige pijn bij volwassenen die een pijnstiller nodig hebben door middel van intrathecale injectie (injectie in de ruimte rondom het ruggenmerg en de hersenen).

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet ontvangen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet ontvangen?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Er wordt een geneesmiddel tegen kanker in de ruimte rondom uw ruggenmerg toegediend.
- U heeft een voorgeschiedenis van zelfmoordpogingen of zelfmoordgedachten bij behandeling met ziconotide.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Patiënten moeten voorafgaand aan, na aanvang van en tijdens intrathecale ziconotide een neuropsychiatrische evaluatie ondergaan en onmiddellijk als er klachten of verschijnselen van een depressie ontstaan.

Verzorgers moeten onmiddellijk contact opnemen met een arts als de patiënt verschijnselen heeft van een mogelijk levensbedreigende bijwerking.

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel ontvangt.

- De effecten van langdurige behandeling van Prialt zijn op dit moment nog niet bepaald en de mogelijkheid van toxische effecten op het ruggenmerg zijn nog niet uitgesloten. In het geval dat langdurige behandeling nodig is, kan controle nodig zijn (zoals besloten door uw arts).
- Als Prialt bij u wordt toegediend via een pomp die u aan de buitenkant van uw lichaam draagt, dan is het belangrijk dat u een maal per dag controleert of er zich tekenen van een infectie voordoen op de plaats waar de buis uw lichaam binnengaat.
- Als u rondom de buis tekenen van infectie ziet, zoals roodheid van de huid, zwelling, pijn of afscheiding, dan moet u dit onmiddellijk aan uw arts vertellen en moet de infectie meteen worden behandeld.

- Als u een gevoeligheid ontwikkelt in het gebied rondom de buis zonder dat zich daar tekenen van een infectie voordoen, dan moet u zo snel mogelijk advies vragen aan uw arts omdat ook gevoeligheid een vroeg teken van infectie kan zijn.
- Als Prialt bij u via een pomp in uw lichaam wordt toegediend, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als een deel van de infusiebuis losraakt.
- Als u een van de volgende symptomen ervaart: hoge temperatuur, hoofdpijn, stijve nek, vermoeidheid, verwarring, u ziek voelen, overgeven of nu en dan toevallen heeft, dan kan dit een teken van meningitis zijn. Vertel het onmiddellijk aan uw arts als een van de hierboven vermelde symptomen zich bij u voordoet.
- Als u een negatieve verandering in uw denken, stemming of geheugen waarneemt, vertel dit dan aan uw arts.
- Als u chemotherapie ontvangt, moet u uw arts op de hoogte stellen.
- U kunt een verhoogde spiegel van een enzym in uw bloed hebben dat creatinekinase wordt genoemd en hoewel dit over het algemeen geen symptomen of problemen veroorzaakt, zal uw arts het niveau ervan waarschijnlijk controleren. Daarnaast kunt u van tijd tot tijd spierproblemen ondervinden. Wanneer dit het geval is, dient u onmiddellijk uw arts te informeren, daar hij/zij kan besluiten uw behandeling met Prialt te stoppen.
- U dient uw arts onmiddellijk te informeren wanneer u na het ontvangen van uw behandeling een van de volgende symptomen ondervindt: plotselinge kortademigheid, ademhalingsproblemen, pijn in de borst, zwelling van de oogleden, het gezicht of de lippen, uitslag of jeuk (met name over het hele lichaam). Dit kunnen tekenen zijn van een ernstige allergische reactie.
- Bij patiënten met ernstige chronische pijn is de waarschijnlijkheid van zelfmoord en poging tot zelfmoord groter dan bij de algemene populatie. Prialt kan ook depressie veroorzaken of verergeren bij mensen die reeds vatbaar zijn. Als u depressie ondervindt of een voorgeschiedenis van depressie heeft verzoeken wij u uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren voordat men u Prialt geeft. Wanneer u nadat u bent gestart met Prialt een verergering van uw depressie ondervindt of enige andere symptomen ondervindt die van invloed zijn op uw stemming verzoeken wij u uw beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren.
- Tijdens de behandeling kunt u slaperig zijn of zich niet volledig bewust zijn van uw omgeving. Wanneer dit gebeurt dient u onmiddellijk uw arts te informeren, daar hij/zij kan beslissen uw behandeling met Prialt te stoppen.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Het gebruik van Prialt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar wordt niet aanbevolen.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Prialt nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken (bijvoorbeeld baclofen, dat wordt gebruikt voor het behandelen van spierspasticiteit, clonidine, dat wordt gebruikt voor het behandelen van hoge bloeddruk, bupivacaïne, dat wordt gebruikt voor lokale anesthesie, morfine dat wordt gebruikt als pijnstiller, propofol, dat wordt gebruikt voor algehele anesthesie, of enig geneesmiddel dat wordt toegediend door middel van intrathecale injectie (injectie in de ruimte die het ruggenmerg en de hersenen omringt))? Vertel dat dan uw arts. Als Prialt aan u wordt toegediend in combinatie met bepaalde andere geneesmiddelen die worden gebruikt om pijn te behandelen, dan kunt u zich hierdoor slaperig voelen.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Prialt wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Er zijn meldingen dat het gebruik van Prialt verwarring en sufheid veroorzaakt. Vraag uw arts om advies voordat u een voertuig bestuurt of een machine bedient.

### **Prialt bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per maximaal aanbevolen intrathecale dosis (21,6 microgram per dag), dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Uw behandeling met Prialt wordt geregeld door een arts die ervaring heeft met het toedienen van geneesmiddelen in de ruimte rondom het ruggenmerg, en in het gebruik van inwendige en uitwendige infusiepompen.

De aanbevolen aanvangsdosis is *niet meer dan* 2,4 microgram per dag. Uw arts kan de dosis Prialt in overeenstemming met de ernst van uw pijn heel langzaam aanpassen door maximaal 2,4 microgram/dag toe te voegen. De maximale dosis bedraagt 21,6 microgram/dag. Bij de aanvang van uw behandeling kan uw arts uw dosis om de 1 tot 2 dagen of langer verhogen. Als dit nodig mocht zijn omdat de bijwerkingen te groot zijn, dan kan de dosis worden verlaagd of kan de injectie worden gestopt.

Prialt wordt toegediend als een zeer langzame, continue injectie in de ruimte rondom uw ruggenmerg (intrathecaal gebruik). Het geneesmiddel wordt continu toegediend via een pomp die in uw buikwand wordt geïmplanteerd of die uitwendig in een riemtas wordt geplaatst. Uw arts bespreekt met u welke pomp voor u het meest geschikt is en wanneer de pomp opnieuw moet worden gevuld.

Pijnstilling kan stapsgewijs worden bereikt door de dosis Prialt heel langzaam aan te passen. Als u vindt dat u bij ontvangst van Prialt nog te veel pijn heeft, of dat de bijwerkingen te ernstig zijn, praat hier dan met uw arts over.

Voordat Prialt aan u wordt gegeven kan uw arts beslissen langzaam te stoppen met het toedienen van opiaten (andere geneesmiddeltypen die worden gebruikt voor het behandelen van pijn) in uw ruggenmerg en daarvoor in de plaats andere pijn geneesmiddelen voorschrijven.

#### **Heeft u te veel van dit middel ontvangen?**

Als u meer Prialt heeft toegediend gekregen dan uw arts had bedoeld, dan kunt u zich onwel voelen met symptomen als verwarring, spraakproblemen, woordvindingsproblemen, overmatig beven, licht gevoel in het hoofd, overmatige slaperigheid, u ziek voelen of ziek zijn. Als dit gebeurt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

#### **Ernstige bijwerkingen**

U moet uw arts onmiddellijk informeren wanneer u deze ernstige bijwerkingen opmerkt, omdat u dan mogelijk dringend medische behandeling nodig heeft.

- Hersenvliesontsteking (meningitis) (kan maximaal 1 op de 100 mensen treffen) – is ontsteking van de bedekkende vliezen van de hersenen en het ruggenmerg die gewoonlijk wordt veroorzaakt door een infectie. Symptomen van hersenvliesontsteking zijn hoofdpijn, stijve nek, niet verdragen van fel licht, koorts, braken, verwardheid en slaperigheid.

- Convulsies (kan maximaal 1 op de 100 mensen treffen) – bij convulsies (epileptische aanvallen) schudt het lichaam van een persoon snel en ongecontroleerd. Tijdens een convulsie, spannen en ontspannen de spieren van een persoon zich herhaaldelijk en kan de persoon het bewustzijn verliezen.
- Gedachten aan zelfmoord of een zelfmoordpoging (kan maximaal 1 op de 100 mensen treffen).
- Rabdomyolyse (kan maximaal 1 op de 100 mensen treffen) – is de afbraak van spiervezels die kan leiden tot nierbeschadiging. Symptomen van rabdomyolyse zijn abnormale kleur van urine (bruinkleurig), verminderde urineproductie, spierzwakte, spierpijn en gevoelige spieren.
- Coma (kan maximaal 1 op de 100 mensen treffen) – een staat van bewusteloosheid met problemen met reageren of wakker worden.
- Anafylactische reactie (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) – is een ernstige allergische reactie, waarvan de tekenen plotselinge kortademigheid, ademhalingsproblemen, pijn in de borst, zwelling van de oogleden, het gezicht of de lippen, uitslag of jeuk (met name over het hele lichaam) zijn.

### **Andere bijwerkingen:**

#### **Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 mensen treffen)**

Verwarring, duizeligheid, wazig zien, hoofdpijn, snelle heen-en-weerbewegingen van de ogen, geheugenverlies of geheugenstoornissen (vergeetachtigheid), overgeven, misselijkheid, een geheel gevoel van zwakte en slaperigheid.

#### **Vaak (kan minder dan 1 op de 10 mensen treffen)**

Verminderde eetlust, angst of toegenomen angst, hallucinaties, niet in staat in slaap te vallen of door te slapen, agitatie, desoriëntatie, depressie of verergerde depressie, nervositeit, stemmingswisselingen, wijzigingen in de mentale toestand (abnormale gedachten, verwarring), paranoia, prikkelbaarheid, verergerde verwarring, problemen met leren, geheugen of denken, afwezige of gestoorde reflexen, problemen bij het uitdrukken of begrijpen van woorden, onduidelijke spraak, spraakproblemen of verlies van het spraakvermogen, traagheid, gestoorde balans of coördinatie, brandend gevoel, toegenomen abnormaal gevoel, lager bewustzijnsniveau (niet reagerend of bijna bewusteloos), sedatie, concentratieproblemen, problemen met het vermogen tot ruiken, vreemde of geen smaak, beven, tintelingen, dubbel zien, gezichtsstoornissen, intolerantie voor licht, tinnitus (oorsuizen), duizeligheid of een draaierig gevoel, licht gevoel in het hoofd of duizelig bij het staan, lage bloeddruk, kortademigheid, droge mond, buikpijn, verergerde misselijkheid, diarree, obstipatie, zweten, jeuk, spierzwakte, spierspasmen, spierkrampen, spier- of gewrichtspijn, urineren moeizaam of pijnlijk, problemen bij het beginnen met of het beheersen van het urineren, zich zenuwachtig voelen, vallen, pijn of verergerde pijn, vermoeidheid, het koud hebben, zwelling in het gezicht, van de benen of de voeten, pijn op de borst, veranderingen in de bloedsuitslagen, mentale stoornissen en gewichtsverlies.

#### **Soms (kan minder dan 1 op de 100 mensen treffen)**

Infectie van de bloedstroom, delirium (geestelijke verwarring), psychotische aandoening (abnormaal denken en waanideeën), gedachtenstoornissen, abnormale dromen, onsamenhangendheid (niet helder kunnen denken), verlies van bewustzijn, stupor (niet reageren/moeilijk wakker te krijgen), beroerte, encefalopathie (hersenenstoornis), agressie, abnormaal hartritme, ademhalingsproblemen, indigestie, uitslag, spierontsteking, rugpijn, spiertrekkingen, nekpijn, acuut nierfalen, abnormale ECG, verhoogde lichaamstemperatuur, moeite met lopen.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.



## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de buitenverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Bij 37 °C is de chemische en fysische stabiliteit bij gebruik gedurende 60 dagen aangetoond.

Vanuit een microbiologisch gezichtspunt moet het product als het verdund is onmiddellijk worden overgebracht in de infusiepomp. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslagduur voorafgaand aan gebruik en de opslagvoorwaarden bij gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Gewoonlijk is dit niet langer dan 24 uur bij een bewaartemperatuur van 2 °C tot 8 °C, tenzij de verdunning in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u enige verkleuring of vertroebeling opmerkt of wanneer deeltjes worden waargenomen.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ziconotide.
- Een ml oplossing bevat 100 microgram ziconotide (in de vorm van acetaat).
- Elke injectieflacon van 1 ml bevat 100 microgram; elke injectieflacon van 2 ml bevat 200 microgram; elke injectieflacon van 5 ml bevat 500 microgram.
- De andere stoffen (hulpstoffen) in dit middel zijn methionine, natriumchloride, water voor injecties, zoutzuur en natriumhydroxide.

### Hoe ziet Prialt eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Prialt is een oplossing voor infusie (infusie). De oplossing is helder en kleurloos. Prialt wordt geleverd in een verpakking die een enkele injectieflacon van 1 ml, 2 ml of 5 ml bevat. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Hohenzollerndamm 150-151  
14199 Berlin  
Duitsland

### Fabrikant:

HWI pharma services GmbH  
Straßburger Straße 77  
77767 Appenweier

## Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

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

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

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

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **France**

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

### **Lietuva**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

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

### **Malta**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

-----  
**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

**Instructies voor gebruik en verwerking**

Prialt wordt geleverd als een heldere, kleurloze oplossing in een injectieflacon voor eenmalig gebruik. De oplossing moet voorafgaand aan de toediening visueel op deeltjes en verkleuring worden geïnspecteerd. De oplossing mag niet worden gebruikt als deze verkleurd of troebel is of als er deeltjes worden waargenomen.

Uitsluitend bestemd voor éénmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Als verdunning noodzakelijk is, moet Prialt voorafgaand aan gebruik aseptisch worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie zonder conserveermiddel. De concentratie van de oplossing die in de infusiepomp wordt gebruikt mag in een uitwendige pomp niet lager zijn dan 5 µg/ml ziconotide en in een inwendige pomp niet lager dan 25 µg/ml.

Tijdens de bereiding en hantering van de oplossing voor infusie en het opnieuw vullen van de pomp moeten strikte aseptische procedures worden gebruikt. De patiënt en de zorgverleners moeten bekend zijn met de wijze waarop moet worden omgegaan met het uitwendige of inwendige infusiesysteem en moeten zich bewust zijn van de noodzaak dat een infectie moet worden voorkomen.

Voor het gebruik van de pompen zijn bij de fabrikant specifieke instructies verkrijgbaar.

Van Prialt is aangetoond dat het bij de hierboven vermelde concentratieniveaus chemisch en fysiek compatibel is met de implanteerbare Synchromed-pomp en de uitwendige CADD-Micro-pomp. Wanneer de Synchromed-pomp niet al eerder is blootgesteld aan het geneesmiddel is de chemische en fysieke stabiliteit in de pomp tijdens gebruik gedurende 14 dagen en bij 37 °C aangetoond. De eerste vulling moet daarom na 14 dagen worden vervangen.

In de Synchromed-pomp die eerder al aan het geneesmiddel werd blootgesteld was Prialt gedurende 60 dagen bij 37 °C stabiel. In de CADD-Micro-pomp is de stabiliteit gedurende 21 dagen bij kamertemperatuur aangetoond.

De technische gegevens worden uitsluitend ter informatie gegeven en dienen de keuze van de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg niet te beperken. Voor het leveren van ziconotide moeten pompen met CE-merk die gelijk zijn aan de Synchromed- en de CADD-Micro-pomp worden gebruikt.

Pompen die eerder werden gebruikt voor het leveren van andere geneesmiddelen moeten drie maal worden doorgespoeld met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie (zonder conserveermiddel) voordat de pomp met ziconotide wordt gevuld. Het inbrengen van lucht in het pompreservoir of het patroon moet tot een minimum worden beperkt, omdat ziconotide door zuurstof kan worden afgebroken.

Een inwendige pomp moet voorafgaand aan de aanvang van de therapie drie maal worden doorgespoeld met 2 ml van de oplossing van 25 µg/ml. De concentratie Prialt in een pomp waarin niet eerder Prialt is gebruikt, is mogelijk lager door de resorptie op het oppervlak van het apparaat en/of door verdunning door de restruimte van het apparaat. Daarom moet het reservoir na het eerste gebruik van Prialt na 14 dagen worden leeggemaakt en opnieuw worden gevuld. Vervolgens moet de pomp elke 60 dagen worden geleegd en opnieuw worden gevuld.