

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Prialt 25 mikrogramov/ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje 25 µg zikonotidu (vo forme acetátu).

Každá 20 ml injekčná liekovka obsahuje 500 µg zikonotidu (vo forme acetátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok (infúzia).

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Prialt je indikovaný na liečbu ťažkej, chronickej bolesti u dospelých, u ktorých sa vyžaduje intratekálna (IT) analgézia.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu zikonotidom musí vykonávať iba lekár skúsený v oblasti intratekálneho (IT) podávania liekov.

Pacienti majú absolvovať neuropsychiatrické vyšetrenie pred začiatkom, po začatí a počas liečby intratekálnym zikonotidom a okamžite, keď sa vyskytnú akékoľvek depresívne prejavy alebo symptómy. (Pozri časti 4.3, 4.4, 4.8 a 5.1) .

Dávkovanie

Začiatok dávkovania

Dávkovanie zikonotidu by sa malo začať na úrovni najviac 2,4 µg/deň a titrovať individuálne podľa analgetickej odpovede pacienta a nežiaducich reakcií.

Titrácia dávky

Pri každej titrácii dávky vyhodnoťte požiadavky na dávkovanie a podľa potreby upravte prietok infúznej pumpy, aby sa dosiahlo nové dávkovanie.

Pacienti môžu byť titrovaní v prírastkoch dávky $\leq 2,4$ µg/deň až do maximálnej dávky 21,6 µg/deň. Minimálny interval medzi zvyšovaním dávky je 24 hodín. Odporúčaný interval je z bezpečnostných dôvodov 48 hodín alebo viac.
Maximálna denná dávka je 21,6 µg/deň (0,9 µg/h).

Medián dávky pri odpovedi je približne 6,0 µg/deň a v placebom kontrolovaných klinických štúdiách približne 75 % reagujúcich pacientov potrebovalo $\leq 9,6$ µg/deň. Na obmedzenie výskytu závažných nežiaducich reakcií však správy z klinickej praxe naznačujú, že pacienti reagujúci na liečbu môžu vyžadovať menšiu dennú dávku približne 3,0 - 4,5 µg/d alebo nižšiu.

Dávku intratekálneho zikonotidu upravte podľa závažnosti bolesti, odpovede pacienta na liečbu a výskytu nežiaducich reakcií.

Všeobecné zvládnutie nežiaducich účinkov

Ak je to potrebné na zvládnutie nežiaducich účinkov, je možné dávku znížiť o akékoľvek množstvo (vrátane zastavenia infúzie).

Pravidlo zastavenia

Liečba sa má prerušiť v prípade chýbajúcej alebo nedostatočnej účinnosti, ktorá je definovaná ako zníženie bolesti o menej ako 20 % pri maximálnej tolerovanej dávke. Prínos/riziko má vždy individuálne posúdiť lekár.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek štúdie neboli vykonané. Pri podávaní zikonotidu pacientom s poruchou funkcie obličiek sa musí postupovať opatrne.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene štúdie neboli vykonané. Pri podávaní zikonotidu pacientom s poruchou funkcie pečene sa musí postupovať opatrne.

Starší pacienti ≥ 65 rokov

U starších dospelých nie je potrebná úprava dávky. Treba však vziať do úvahy, že u pacientov vo veku ≥ 65 rokov je častejšia renálna a/alebo hepatálna insuficiencia.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť zikonotidu u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Intratekálne použitie.

Zikonotid musí byť podávaný formou plynulej infúzie pomocou intratekálneho katétra s použitím vonkajšej alebo vnútorne zavedenej mechanickej infúznej pumpy schopnej privádzať presný infúzny objem. Keďže riziko vzniku meningitídy následkom predĺženej katetrizácie intratekálneho priestoru je väčšie pri použití vonkajšieho katéetrového infúzneho systému, na podávanie zikonotidu počas dlhších časových úsekov sa odporúča použiť vnútorné systémy (pozri časť 4.4). Vonkajší katéetrový systém sa má použiť len vtedy, ak nie je možné zaviesť vnútorný systém.

Keď sa vyžadujú nízke dávky zikonotidu, napríklad keď sa začína titrácia, musí sa zikonotid pred použitím zriediť injekčným roztokom 9 mg/ml chloridu sodného (0,9 %) bez obsahu konzervačných prísad.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Kombinácia s IT chemoterapiou (pozri časť 4.5).

Už existujúca anamnéza psychózy so zikonotidom.

Anamnéza samovražedného pokusu alebo samovražedných myšlienok so zikonotidom (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

Infekcie v mieste vpichu mikroinfúzie, diatéza nekontrolovaného krvácania a obštrukcia miechového kanála, ktorá zhoršuje cirkuláciu cerebrospinálnej tekutiny (CSF).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti sa majú podrobiť neuropsychiatrickému vyšetreniu pred začiatkom, po začatí a počas intratekálneho zikonotidu a okamžite, keď sa vyskytnú akékoľvek depresívne prejavy alebo symptómy (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.8).

Opatrovatelia majú okamžite kontaktovať lekára, ak sa u pacienta objavia príznaky potenciálne život ohrozujúcej nežiaducej udalosti.

Dlhodobé používanie

Napriek tomu, že bol zikonotid študovaný v dlhodobých, otvorených klinických skúškach zameraných na účinnosť a bezpečnosť, kontrolované štúdie s dlhším trvaním ako 3 týždne neboli vykonané (pozri časť 5.1). Možné dlhodobé lokálne toxické účinky na miechu neboli vylúčené a predklinické údaje sú v tomto smere obmedzené (pozri časť 5.3). Preto je počas dlhodobej liečby potrebná opatnosť.

Riziko infekcie

Podávanie liekov intratekálnou (IT) cestou nesie so sebou riziko vzniku potenciálne závažných infekcií, ako je meningitída, ktoré môžu byť život ohrozujúce. Známou komplikáciou intratekálneho podania lieku je meningitída, spôsobená vniknutím organizmov pozdĺž katétra alebo neúmyselnou kontamináciou infúzneho systému, obzvlášť s vonkajšími systémami.

Pacienti a lekári musia ostražito sledovať výskyt typických prejavov a príznakov meningitídy.

Optimálne intratekálne umiestnenie hrotu katétra nebolo stanovené. Nižšie umiestnenie hrotu katétra, napr. v lumbálnej oblasti, môže znížiť výskyt neurologických, so zikonotidom súvisiacich nežiaducich účinkov. Umiestnenie hrotu katétra sa musí pozorne zvážiť, aby sa umožnil dostatočný prístup k spinálnym nociceptívnym segmentom, zatiaľ čo sa minimalizujú koncentrácie lieku na cerebrálnej úrovni.

Iba malý počet pacientov dostával systémovú chemoterapiu a IT zikonotid. Pri podávaní zikonotidu pacientom, ktorí dostávajú systémovú chemoterapiu, sa musí postupovať opatrne (pozri časť 4.5).

Zvýšenia hodnôt kreatínkinázy

Zvýšenia hodnôt kreatínkinázy, ktoré sú zvyčajne bezpríznakové, sú bežné medzi pacientmi užívajúcimi intratekálny zikonotid. Progresívny nárast hodnôt kreatínkinázy nie je bežný. Odporúča sa hladiny kreatínkinázy monitorovať. V prípade jej progresívneho zvyšovania alebo klinicky významného zvyšovania v spojení s klinickými príznakmi myopatie alebo rabdomyolýzy, sa musí zvážiť prerušenie podávania zikonotidu.

Reakcie precitlivivosti

Reakcie precitlivivosti, vrátane anafylaxie, neboli počas klinických skúšok pozorované a imunogenita zikonotidu podávaného cestou IT sa javí byť nízka. Avšak možnosť vzniku závažných alergických reakcií nie je možné vylúčiť a vyskytli sa spontánne hlásené prípady anafylaktických reakcií.

Kognitívne a neuropsychiatrické nežiaduce reakcie

Kognitívne a neuropsychiatrické nežiaduce účinky, najmä zmätenosť, sú u pacientov liečených zikonotidom bežné. Poškodenie kognitívnych funkcií sa typicky objavuje po niekoľkých týždňoch

liečby. U pacientov liečených zikonotidom boli pozorované príhody akútnych psychiatrických porúch, ako sú halucinácie, paranoidné reakcie, hostilita, agresivita, chorobné blúznenie, psychózy a manické reakcie. Dávka zikonotidu musí byť znížená alebo musí byť prerušené jeho podávanie, ak sa vyvinú príznaky kognitívneho poškodenia alebo neuropsychiatrické nežiaduce účinky, avšak iné prispievajúce príčiny musia byť tiež vzaté do úvahy. Kognitívne účinky zikonotidu sú väčšinou zvrtné do 1 - 4 týždňov po prerušení podávania lieku, ale v niektorých prípadoch môžu pretrvávať. Odporúča sa, aby pacienti podstúpili neuropsychiatrické vyšetrenie pred a po začatí liečby intratekálnym zikonotidom.

U pacientov so závažnou chronickou bolesťou je vyšší výskyt samovraždy a samovražedných pokusov ako u celkovej populácie. Zikonotid môže spôsobiť alebo zhoršiť depresiu s rizikom samovraždy u citlivých pacientov. Je známe, že pacienti, ktorí mali pred začiatkom liečby v anamnéze udalosti súvisiace so samovraždou, sú vystavení väčšiemu riziku samovražedných myšlienok alebo samovražedného správania a počas liečby by mali byť starostlivo sledovaní. Pacientom (a opatrovateľom pacientov) sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia prejavy samovražedných myšlienok alebo správania. Pacientom s predchádzajúcim pokusom o samovraždu pri liečbe zikonotidom v anamnéze sa zikonotid nesmie opätovne podávať. Zikonotid je kontraindikovaný u pacientov s anamnézou samovražedného pokusu alebo myšlienok na samovraždu so zikonotidom (časť 4.3).

Útlm centrálného nervového systému (CNS)

Pacienti zaznamenali počas podávania zníženú úroveň vedomia. Pacient obvyčajne ostáva pri vedomí a dýchanie nie je oslabené. Účinok môže byť obmedzený, ale podávanie zikonotidu musí byť prerušené, kým tieto príznaky doznejú. Opätovné zavedenie zikonotidu sa u týchto pacientov neodporúča. Vysadenie súčasne podávaných liekov pôsobiacich tlmivo na CNS sa musí tiež zvážiť, pretože tieto môžu prispievať k zníženiu hladiny bdelosti.

4.5 Liekové a iné interakcie

Špecifické klinické štúdie interakcií liekov neboli so zikonotidom vykonané. Avšak nízka koncentrácia zikonotidu v plazme, jeho metabolizovanie ubikvitnými peptidázami a relatívne nízka väzba na bielkoviny plazmy (pozri časť 5.2) spôsobujú, že sú interakcie založené na metabolizme alebo interakcie typu vytlačania z väzby na proteín medzi zikonotidom a inými liekmi nepravdepodobné.

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o interakciách medzi IT chemoterapiou a IT zikonotidom. Zikonotid je kontraindikovaný v kombinácii s IT chemoterapiou (pozri časť 4.3).

Iba malý počet pacientov dostal systémovú chemoterapiu a IT zikonotid. Pri podávaní zikonotidu pacientom, ktorí dostávajú systémovú chemoterapiu, sa musí postupovať opatrne (pozri časť 4.4).

Nepredpokladá sa, že by lieky, ktoré ovplyvňujú špecifické peptidázy/proteázy, mali ovplyvniť expozíciu zikonotidu v plazme. Podľa veľmi obmedzených klinických výskumov nemajú inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (napr. benazepril, lizinopril a moexipril) a inhibítory HIV proteázy (napr. ritonavir, sachinavir, indinavir) žiadny očividný vplyv na expozíciu zikonotidu v plazme.

Zikonotid nepôsobí na opiátové receptory. Ak sa počas zahajovania terapie zikonotidom prerušuje podávanie opiátov, ich vysadzovanie musí byť postupné. U pacientov, ktorým boli IT opiáty vysadené, sa infúzna dávka IT opiátov musí v priebehu niekoľkých týždňov postupne znižovať a nahradiť farmakologicky ekvivalentnou dávkou perorálnych opiátov. Pridanie IT zikonotidu k stabilným dávkam IT morfinu (pozri časť 5.1) je možné, ale vyžaduje si zvláštnu pozornosť, keďže sa v štúdiu 202 napriek nízkym dávkam zikonotidu vo vysokej miere pozoroval výskyt neuropsychiatrických nežiaducich reakcií (zmätenosť/abnormálne myslenie, paranoidné reakcie a halucinácie, abnormálna chôdza) a niektoré z nich boli závažné. Po pridaní IT zikonotidu k IT morfinu sa taktiež pozorovali dávnenie, anorexia a periférny edém. Pridavok IT morfinu k stabilným dávkam IT zikonotidu je tolerovaný lepšie (hlásené bolo svrbenie) (pozri časť 5.1).

Zvýšený výskyt somnolencie bol pozorovaný, keď sa zikonotid podával súčasne so systémovo podaným baklofénom, klonidínom, bupivakaínom alebo propofolom, preto sa nateraz ich súbežné používanie neodporúča.

Nie sú k dispozícii údaje ohľadom súčasného používania parciálnych opioidných agonistov (napr. buprenorfin) so zikonotidom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití zikonotidu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Zikonotid sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa zikonotid/metabolity vylučuje/vylučujú do ľudského mlieka.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Prialtom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Na posúdenie účinkov na fertilitu sa neuskutočnili žiadne špecifické štúdie so zikonotidom u ľudí. V štúdiu samčej a samičej fertility u potkanov sa nepozorovali žiadne účinky u samcov, kým u samíc sa pozorovalo zmenšenie žltého telieska; miesta implantácie a počtu živých embryí (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Prialt má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Zikonotid môže spôsobovať zmätenosť, somnolenciu a iné neurologické nežiaduce reakcie, preto musia byť pacienti poučení tak, aby sa zdržiavali vedenia vozidiel a obsluhy strojov, keď sú pod vplyvom lieku.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť zikonotidu podávaného formou plynulej intratekálnej infúzie bola hodnotená u viac ako 1 400 pacientov, ktorí sa zúčastnili klinických skúšok týkajúcich sa akútnej a chronickej bolesti. Dĺžka liečby sa pohybovala od jednoodhodinovej bolusovej infúzie až po nepretržité užívanie po dobu viac ako 6 rokov. Stredná doba expozície bola 43 dní. Infúzna veľkosť dávky sa pohybovala od 0,03 - 912 µg/deň, s konečnou strednou veľkosťou dávky 7,2 µg/deň.

V klinických skúškach zaznamenalo 88 % pacientov nežiaduce reakcie. Najčastejšie nežiaduce reakcie hlásené v dlhodobých klinických štúdiách boli závraty (42 %), nauzea (30 %), nystagmus (23 %), stav zmätenosti (25 %), neobvyklá chôdza (16 %), poškodenie pamäte (13 %), zahmlené videnie (14 %), bolesť hlavy (12 %), asténia (13 %), dávenie (11 %) a somnolencia (10 %). Väčšina nežiaducich reakcií bola intenzitou mierne až stredne závažná a odznela po určitom čase.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Pokiaľ nie je uvedené inak, tabuľka uvádza mieru výskytu nežiaducich účinkov hlásených v intratekálnych klinických skúškach so zikonotidom (krátko- a dlhotrvajúca expozícia). V rámci každej skupiny podľa frekvencie výskytu sú nežiaduce účinky uvedené podľa klesajúcej frekvencie.

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Neznáme (z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Infekcie a nákazy			sepsa, meningitída	
Poruchy imunitného systému				anafylaktická reakcia ^a
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla, anorexia		
Psychické poruchy	stav zmätenosti	úzkosť, sluchové halucinácie, nespavosť, nepokoj, dezorientácia, halucinácie, vizuálne halucinácie, depresia, paranoja, podráždenosť, zhoršenie depresie, nervozita, náchylnosť k citovému rozrušeniu, zmeny psychického stavu, zhoršenie úzkosti, zhoršenie zmätenosti	delírium, psychotické poruchy, samovražedné predstavy, pokus o samovraždu, zástava myslenia, abnormálne sny, agresivita	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy nervového systému	závrat, nystagmus, poškodenie pamäte, bolesť hlavy, somnolencia	zlá výslovnosť, strata pamäte, poruchy chuti, tremor, poškodenie rovnováhy, ataxia, afázia, pocit pálenia, útlm, parestézia, hypoestézia, poruchy pozornosti, rečové poruchy, areflexia, abnormálna koordinácia, posturálne závraty, kognitívna porucha, hyperestézia, znížená reflexná odpoveď, strata chuti, znížená úroveň vedomia, dysestézia, porucha čuchu, psychické poruchy	inkoherencia, strata vedomia, kóma, stmulosť, kŕče, cerebrovaskulárna príhoda, encefalopatia	
Poruchy oka	zahmlené videnie	diplopia, poruchy zraku, fotofóbia		
Poruchy ucha a labyrintu		závrat, hučanie v ušiach		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			atriálna fibrilácia	
Poruchy ciev		ortostatická hypotenzia, hypotenzia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe	respiračná tieseň	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, dávenie	hnačka, sucho v ústach, zápcha, zhoršenie nauzey, bolesť v hornej časti brucha	dyspepsia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		svrbenie, zvýšené potenie	vyrážky	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesť v končatinách, myalgia, svalové spazmy, svalové kŕče, svalová slabosť, artralgia, periférne opuchy	rabdomyolýza, myozitída, bolesť chrbta, svalové záškľby, bolesť krku	
Poruchy obličiek a močových ciest		zadržiavanie moču, potlačenie nutkania na močenie, dyzúria, inkontinencia moču	akútne zlyhanie obličiek	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	neobvyklá chôdza, asténia	únava, pyrexia, letargia, periférne opuchy, stuhnutosť, pád, bolesť na hrudi, pocit chladu, bolesť, pocit nervozity, zhoršenie bolesti	ťažkosti s chôdzou	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšenie hladiny kreatínínfosfokinázy v krvi, znížená telesná hmotnosť	anomálie elektrokardiogramu, zvýšenie hladiny aspartát aminotransferázy, zvýšenie hladiny kreatínínfosfokinázy MM v krvi, zvýšenie teploty tela	

a. zo spontánnych hlásení

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Meningitída

Podávanie liekov intratekálnou cestou nesie so sebou riziko potenciálne závažných infekcií, ako je meningitída, ktorá môže ohrozovať život. Pacienti a lekári musia dávať pozor na typické symptómy a prejavy meningitídy (pozri časť 4.4).

Zvýšenia kreatínfosfokinázy

Zvýšenia kreatínfosfokinázy boli zvyčajne asymptomatické. Odporúča sa sledovanie kreatínfosfokinázy. V prípade progresívneho alebo významného zvýšenia kreatínfosfokinázy v súvislosti s klinickými prejavmi myopatie alebo rabdomyolýzy sa má zvážiť vysadenie zikonotidu (pozri časť 4.4).

Nežiaduce reakcie CNS

U pacientov liečených zikonotidom sú časté kognitívne a neuropsychické nežiaduce reakcie. Kognitívna porucha sa zvyčajne objavuje po niekoľkých týždňoch liečby. U pacientov liečených zikonotidom sa zaznamenali epizódy akútnych psychických porúch, ako sú halucinácie, paranoidné reakcie, hostilita, agresivita, delírium, psychóza a manické reakcie. Dávka zikonotidu sa má znížiť alebo vysadiť, keď sa vyvinú prejavy alebo príznaky kognitívnej poruchy alebo neuropsychických nežiaducich reakcií, je potrebné však vziať do úvahy aj iné prispievajúce príčiny. Kognitívne účinky zikonotidu sú zvyčajne reverzibilné v priebehu 1 – 4 týždňov po vysadení lieku, v niektorých prípadoch však môžu pretrvávať. Dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika samovrážd pri používaní zikonotidu. Prialt je kontraindikovaný u pacientov s anamnézou samovražedného pokusu alebo samovražedných myšlienok so zikonotidom (časť 4.3). Odporúča sa, aby pacienti pred a po začatí liečby intratekálnym zikonotidom absolvovali neuropsychiatrické vyšetrenie (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V štúdiách s intravenóznou infúziou dostali zdraví dobrovoľníci mužského pohlavia zikonotid v dávkach do 70 000 µg/deň alebo 3 200 krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná intratekálna infúzna denná dávka. Posturálna hypotenzia bola pozorovaná u takmer všetkých jedincov, ktorí dostali vysoké intravenózne dávky zikonotidu.

Maximálna odporúčaná intratekálna dávka je 21,6 µg/deň. Maximálna plánovaná intratekálna dávka zikonotidu v klinických štúdiách po titracii nahor po dobu 7 dní bola 912 µg/deň.

Symptómy

V jednej klinickej štúdii bol pacient s nádorovou chorobou neúmyselne IT predávkovaný 744 µg zikonotidu po dobu 24 hodín (31 µg/hod) a liečba bola obnovená plánovanou dávkou po zaznamenaní poklesu na Vizúálnej analógovej mierke intenzity bolesti (VASPI) z 82 na 2,5 mm. U niektorých pacientov, ktorí dostali intratekálne dávky vyššie ako je maximálna odporúčaná dávka, boli pozorované nadmerné farmakologické účinky, napr. ataxia, nystagmus, závraty, stmúlosť, znížená úroveň vedomia, svalové spazmy, stav zmätenosti, útlm, hypotenzia, afázia, porucha reči, nauzea a dávenie. Neobjavili sa náznaky respiračnej depresie. U väčšiny pozorovaných pacientov sa pôvodný stav obnovil v priebehu 24 hodín po prerušení podávania lieku.

Liečba

U pacientov, ktorí dostávajú nadmerné dávky, musia byť uplatnené príslušné podporné zdravotné opatrenia, až kým sa neodstránia nadmerné farmakologické účinky lieku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká, iné analgetiká a antipyretiká, ATC kód: N02BG08

Mechanizmus účinku

Zikonotid je syntetický analóg ω-konopeptidu, MVIIA, ktorý sa nachádza v jede morského slimáka *Conus magus*. Je to blokátor vápnikového kanálu typu N (BVKN). VKN regulujú uvoľňovanie neurotransmiterov v špecifických populáciách neurónov zodpovedných za spracovanie bolesti v mieche. Pri väzbe týchto neurónových VKN inhibuje zikonotid napäťovo závislý tok vápnika do primárnych nociceptívnych prívodných dráh končiacich v povrchových vrstvách zadného rohu

miechy. Toto následne inhibuje uvoľňovanie neurotransmiterov (vrátane substancie P) a tým aj signalizáciu bolesti v mieche.

Farmakodynamické účinky

Aj keď sa štatisticky významný vzťah a zodpovedajúca korelácia medzi expozíciou (AUC, C_{max}) v cerebrospinálnej tekutine (CSF) a mierou klinickej odpovede pozorovali 1 hodinu po IT podaní, doteraz nebola identifikovaná dobre definovaná súvislosť medzi dávkou, koncentráciou a odpoveďou. Veľa pacientov, ktorí reagovali na liečbu, dosiahli maximu blízku analgéziu niekoľko hodín po podaní príslušnej dávky. Avšak nástup maximálnych účinkov môže byť u niektorých pacientov oneskorený. Berúc do úvahy nástup analgézie a nežiaducich reakcií pri podobných dávkach, odporúčané minimálne rozpätie medzi prírastkami dávok je 24 hodín, odporúčaný interval je z bezpečnostných dôvodov je 48 hodín alebo viac. Ak je to potrebné, na zvládnutie nežiaducich reakcií možno dávku znížiť o akékoľvek množstvo (vrátane zastavenia infúzie).

Nežiaduce účinky ovplyvňujúce nervový systém, obzvlášť závraty, nauzea a neobvyklá chôdza, sa javia byť v korelácii s expozíciou v CST, aj keď konečná súvislosť nebola stanovená.

Nízka expozícia v plazme sa počas IT infúzie objavila kvôli nízkym odporúčaným IT infúznym rýchlostiam a relatívne rýchlemu plazmatickému klírensu (pozri časť 5.2). Preto by farmakologické účinky súvisiace so systémovou expozíciou mali byť minimálne.

V placebom kontrolovaných klinických skúšaniach bola stredná dávka pre dosiahnutie odpovede približne 6,0 µg/deň a približne 75 % pacientov reagujúcich na liečbu potrebovalo ≤ 9,6 µg/deň. Na obmedzenie výskytu závažných nežiaducich reakcií však správy z klinickej praxe uvádzajú, že pacienti reagujúci na liečbu môžu vyžadovať menšiu dennú dávku približne 3,0 – 4,5 µg/deň alebo nižšiu.

Na obmedzenie výskytu vážnych nežiaducich reakcií sa odporúča nízka počiatočná dávka a pomalý titračný interval, vždy s prihliadaním na úzke liečebné okno. Odporúča sa maximálna dávka 21,6 µg/deň. V klinických skúškach sa však pozorovalo, že pacienti, ktorí tolerujú dávky 21,6 µg/deň po pomalej titracii počas 3 až 4 týždňov, obvykle tolerujú vyššie dávky až do 48,0 µg/deň.

Neexistujú dôkazy o tom, že sa u pacientov na zikonotid vyvíja tolerancia. Avšak vzhľadom na obmedzené údaje nemožno vývoj tolerancie vylúčiť. Testovanie priechodnosti intratekálneho katétra sa musí zvážiť, ak požadovaná dávka zikonotidu postupne narastá a nedochádza k prínosu alebo zvýšeniu nežiaducich reakcií.

V obmedzenom počte štúdií dostupných v literatúre sa preskúmali alternatívne dávkovacie režimy vrátane začiatku podávania zikonotidu v nižších dávkach a podávania vo forme bolusov.

Štúdie s podávaním vo forme bolusu naznačujú, že podávanie bolusových dávok môže byť prospešné pri identifikácii pacientov, ktorí môžu mať prospech z dlhodobého podávania zikonotidu, podávanie bolusu však môže viesť k viacerým nežiaducim reakciám ako podávanie plynulou infúziou.

Tieto štúdie naznačujú, že takéto alternatívne metódy podávania zikonotidu sú možné, ale z dôvodu obmedzeného počtu pacientov sú tieto výsledky nepresvedčivé a v súčasnosti nie sú dostupné dostatočné dôkazy na to, aby sa vyvodili definitívne odporúčania pre takéto alternatívne dávkovacie režimy.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

So zikonotidom boli vykonané tri placebom kontrolované klinické skúšky.

Dve krátkodobé štúdie 95-001 (malígna bolesť) a 96-002 (nemalígna bolesť) s 366 pacientmi ukázali účinnosť IT zikonotidu v liečbe ťažkej chronickej bolesti s použitím percentuálnej zmeny na Vizualnej analógovej mierke intenzity bolesti (VAMIB) ako hlavného kritéria účinnosti. Tieto štúdie boli krátkodobé, 5 a 6 dní a bolo pri nich použité rýchlejšie narastanie dávok a vyššie dávky ako je odporúčané v časti 4.2.

Parameter	Zaradenie do počiatočnej liečby		p-hodnota
	Zikonotid (n = 71)	Placebo (n = 40)	
Priemerná hodnota VAMIB na základnej línii v mm (SD)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	–
Priemerná hodnota VAMIB na konci počiatočnej titrácie v mm (SD)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	–
Zlepšenie VAMIB v % na konci počiatočnej titrácie (SD)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Reagujúci pacienti ^a n (%)	34 (47,9%)	7 (17,5%)	0,001
Počiatočná dávka zikonotidu	9,6 µg/d (0,4 µg/h)		
Frekvencia titrácie	každých 12 h		
Zmenená ^b počiatočná dávka	2,4 µg/d (0,1 µg/h) alebo menej		
Zmenená frekvencia titrácie ^b	každých 24 h do maximálnej dávky alebo analgézie		
Dávka na konci titrácie (µg/hod)			
Priemer	0,91		
Medián	0,60		
Rozpätie	0,074 - 9,36		

^a Reagujúci pacienti boli definovaní ako pacienti, ktorí 1) zaznamenali $\geq 30\%$ pokles v hodnotách VAMIB v porovnaní so základnou línii; 2) súbežne užívali stabilné alebo znížené dávky opioidných analgetík; a 3) ak dostávali opiáty, typ opiátu z doby pred podaním infúzie sa nezmenil.

^b Zmeny a doplnenia protokolu s cieľom zlepšiť toleranciu boli potrebné po tom, ako sa vyskytol vysoký počet neurologických nežiaducich účinkov a vysoká miera prerušenia liečby. Nežiaduce účinky boli reverzibilné a ich výskyt sa znižoval so znižovaním počiatočnej dávky a znižovaním frekvencie titrácie.

Krátko trvanie štúdie: päť dní

SD – smerodajná odchýlka.

Parameter	Zaradenie do počiatkovej liečby		p-hodnota
	Zikonotid (n = 169) ^b	Placebo (n = 86)	
Priemerná hodnota VAMIB na základnej línii v mm (SD)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	–
Priemerná hodnota VAMIB na konci počiatkovej titrácie v mm (SD)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	–
Zlepšenie VAMIB v % na konci počiatkovej titrácie (SD)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Reagujúci pacienti ^a n (%)	57 (33,7%)	11 (12,8%)	< 0,001
Počiatková dávka zikonotidu	9,6 µg/d (0,4 µg/h)		
Frekvencia titrácie	každých 24 h do analgézie, maximálnej dávky alebo AE		
Čas titrácie (h) a dávka (µg/h)	0 – 24 0,4 24 – 48 0,9 48 – 72 1,8 72 – 96 3,4 96 – 120 5,3 120 – 144 7,0		
Revidovaná ^c počiatková dávka	2,4 µg/d (0,1 µg/h)		
Revidovaná ^c frekvencia titrácií	každých 24 h do maximálnej dávky alebo analgézie		
Revidovaný ^c čas titrácie (h) a dávka (µg/h)	0 – 24 0,1 24 – 48 0,2 48 – 72 0,3 72 – 96 0,6 96 – 120 1,2 120 – 144 2,4		
Dávka na konci titrácie (µg/hod)			
Priemer	1,02		
Medián	0,50		
Rozpätie	0,019 - 9,60		

^a Reagujúci pacienti boli definovaní ako pacienti, ktorí 1) zaznamenali ≥ 30% pokles v hodnotách VAMIB v porovnaní so základnou líniou; 2) súbežne užívali stabilné alebo znížené dávky opioidných analgetík; a 3) ak dostávali opiáty, typ opiátu z doby pred podaním infúzie sa nezmenil.

^b 164 pacientov poskytlo na konci titrácie hodnoty VAMIB.

^c Z dôvodu výskytu nežiaducich účinkov pri vysokých dávkach boli potrebné zmeny a doplnenia protokolu pre lepšiu znášanlivosť.

Trvanie štúdie: šesť dní, s ďalšou 5-dňovou udržiavacou liečbou u pacientov s odpoveďou na zikonotid

SD – smerodajná odchýlka.

Etiológie bolesti v štúdiách 95-001 (malígna bolesť) a 96-002 (nemalígna bolesť) sa líšili a zahŕňali bolesť v kostiach (n = 38) prevažne spôsobenú metastázami do kostí (n = 34), myelopatiu (n = 38), z ktorých polovica mala poškodenú miechu s paralýzou (n = 19), neuropatiu (n = 79), radikulopatiu (n = 24), bolesť chrbtice (n = 91) prevažne spôsobenú operáciou chrbtice (n = 82) a iné etiológie (n=82). Niektorí pacienti mali viac príčin bolesti. Účinnosť IT zikonotidu bola zjavná vo všetkých skupinách.

Štúdia 301 (n = 220) trvala dlhšie (21 dní), zahŕňala opatrnejšiu titráciu a nižšie dávky IT zikonotidu a zúčastnila sa na nej najťažšie liečiteľná populácia pacientov študovaných v troch štúdiách. U všetkých pacientov v štúdiu 301 IT liečba v kombináciách s analgetikami zlyhala a ich lekári považovali 97% pacientov za ťažko liečiteľných súčasne dostupnými postupmi. Väčšina trpela bolesťou chrbtice (n=134), obzvlášť po neúspešnej operácii chrbtice (n = 110); menšia časť trpela neuropatiou (n = 36). Len päť pacientov malo malígnu bolesť. Primárnym koncovým ukazovateľom bola percentuálna zmena v mierke VAMIB. Účinnosť IT zikonotidu v štúdiu 301 bola nižšia ako v predchádzajúcich dvoch krátkodobých štúdiách. Frekvencia a závažnosť nežiaducich reakcií bola tiež nižšia, najmä v dôsledku nižšej počiatočnej dávky 2,4 µg/d (0,1 µg/h). Titrácia bola povolená po minimálne 24 hodinách a zvyšovanie dávky bolo obmedzené na 1,2-2,4 µg/d.

Výsledky účinnosti zo štúdie 301 (refraktérna bolesť, Rauck a kol., 2006)

Parameter	Zaradenie do počiatočnej liečby		p-hodnota
	Zikonotid (n = 112)	Placebo (n = 108)	
Priemerná hodnota VAMIB na základnej línii v mm (SD)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Priemerná hodnota VAMIB na konci počiatočnej titrácie v mm (SD)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	—
Zlepšenie VAMIB v % na konci počiatočnej titrácie (SD)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Reagujúci pacienti ^a n (%)	18 (16,1%)	13 (12,0%)	0,390
Počiatočná dávka zikonotidu	2,4 µg/d (0,1 µg/h)		
Frekvencia titrácie	minimálne 24 h		
Titračná dávka	Obmedzené na 1,2 – 2,4 µg/d (0,05 – 0,10 µg/h)		
Dávka na konci titrácie (µg/hod)			
Priemer	0,29		
Medián	0,25		
Rozpätie	0,0 - 0,80		

^a Reagujúci pacienti boli definovaní ako tí, ktorí zaznamenali ≥ 30% pokles v hodnotách VAMIB v porovnaní so základnou líniou

Trvanie štúdie: 21 dní

SD-smerodajná odchýlka

Skúsenosti po uvedení na trh

Od schválenia lieku na trhu boli publikované reálne údaje o dlhodobej liečbe bolesti monoterapiou zikonotidom u < 100 pacientov. U pacientov, ktorí reagovali na úvodné skúšanie (približne 50 % pacientov), viedlo bezpečné a účinné využitie zikonotidu s nízkou začiatočnou dávkou, nízkou titračnou dávkou a menej častými titračnými intervalmi k úľave od bolesti s lepším bezpečnostným profilom a v porovnaní s vysokou začiatočnou dávkou a rýchlou titráciou.

Kombinačné štúdie s IT morfinom

Klinické štúdie 201 a 202 naznačujú, že kombinácia IT zikonotidu a IT morfinu môže efektívne zmierniť bolesť a znížiť používanie systémových opiátov počas nepretržitého časového obdobia u pacientov, ktorých bolesť nebola adekvátne kontrolovaná maximálnou tolerovanou dávkou samotného IT zikonotidu (stredná hodnota 8,7 µg/deň, priemer 25,7 µg/deň – štúdia 201) alebo IT morfinu (štúdia 202). Pri pridávaní IT zikonotidu k stabilným dávkam IT morfinu ako aj pri začatí monoterapie IT zikonotidom, sa môžu vyskytnúť psychotické nežiaduce reakcie (napr. halucinácie, paranoidné reakcie). Zvýšený výskyt nežiaducich reakcií môže viesť k prerušeniu liečby (pozri časť 4.5).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika zikonotidu v CST bola študovaná po podaní jednod hodinovej IT infúzie 1 - 10 µg zikonotidu pacientom s chronickou bolesťou. Študovala sa tiež farmakokinetika v plazme po podaní intravenózných dávok (0,3 – 10 µg/kg/24 hod). IT a intravenózne farmakokinetické údaje sú zhrnuté nižšie.

Farmakokinetika zikonotidu v CST a plazme [priemer ± SD (medián)]

Cesta podania	Typ tekutiny	Počet pacientov	CL (ml/min)	Vd (ml)	t _{1/2} (hr)
Intratekálna	CST	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
Intravenózna	Plazma	21	270 ± 44 (260)	30 460 ± 6 366 (29 320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

CL = klírens; Vd = distribučný objem; t_{1/2} = eliminačný polčas

Absorpcia

Po jednod hodinovom IT podávaní (1 – 10 µg), hodnoty kumulatívnej expozície (AUC; rozpätie: 83,6 – 608 ng/h/ml) a najvyššej expozície (C_{max}; rozpätie: 16,4 – 132 ng/ml) sa líšili a záviseli od dávky, ale javili sa iba približne úmerné dávke. Koncentrácie v plazme po plynulej (≥ 48 h) IT infúzii (≤ 21,6 µg/deň) sa javia byť relatívne nízke a spravidla nedetekovateľné (t.j. asi 80% vzoriek plazmy zozbieraných od pacientov neobsahuje kvantifikovateľné množstvo lieku; < 0,04 ng/ml). Po dlhodobom IT podaní (do 9 mesiacov) sa akumulácia zikonotidu v plazme nepozorovala.

Distribúcia

Stredná hodnota distribučného objemu zikonotidu v CST (Vd; 99 ml) je medzi objemom CST v mieche (približne 75 ml) a celkovým objemom (približne 130 ml). Zdá sa, že zikonotid sa distribuuje hlavne v CST, kým sa prevedie do systémového obehu. Keď dosiahne systémový obeh, zikonotid sa zdá byť obsiahlejšie distribuovaný vzhľadom na distribučný objem plazmy, ktorý je približne 30 l, a iba 53% sa viaže (nešpecificky) na ľudské plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Zikonotid je peptid pozostávajúci z 25 prirodzene sa vyskytujúcich aminokyselín s L-konfiguráciou, ktorý sa v CST nezdá byť metabolizovaný. Po prechode do systémového obehu sa predpokladá, že bude zikonotid citlivý hlavne na proteolytické štiepenie rôznymi ubikvitnými peptidázami/proteázami nachádzajúcimi sa vo väčšine orgánov (napr. obličky, pečeň, pľúca, svaly, atď.) a bude tak rozštiepený na peptidové fragmenty a jednotlivé voľné aminokyseliny. Predpokladá sa, že vzniknuté voľné aminokyseliny sa viažu na bunkové nosičové systémy a sú buď spracované normálnym intermediárnym metabolizmom, alebo sa použijú ako substráty pre konštitutívne biosyntetické procesy. Vzhľadom na širokú distribúciu týchto peptidáz sa nepredpokladá, že poškodenie pečene alebo obličiek by ovplyvnilo systémový klírens zikonotidu. Biologická aktivita rôznych predpokladaných produktov proteolytického štiepenia nebola hodnotená. Nie je pravdepodobné, že by produkty štiepenia zikonotidu mali významnú biologickú aktivitu, keďže u peptidov skladajúcich sa z individuálnych peptidových slučkových štruktúr sa zistila väzbová afinita pre napätovo-závislé

vápnikové kanály typu N rádovo o niekoľko stupňov nižšia ako afinita pôvodnej (zikonotid) zľúčeniny.

Eliminácia

Priemerná hodnota klírensu zikonotidu (0,38 ml/min) sa blíži k hodnote prietoku CST dospelého človeka (0,3 – 0,4 ml/min). Preto sa zikonotid javí byť eliminovaný hlavne z CST (priemerný $t_{1/2}$ = 4,6 hod) celkovým tokom CST z CNS cez arachnoidové vilusy s následným prechodom do systémového obehu. Veľmi nízke cirkulujúce koncentrácie zikonotidu v plazme možno pozorovať po IT podaní kvôli nízkej IT infúznej rýchlosti a relatívne rýchlemu plazmovému klírensu. Priemerný eliminačný polčas v plazme je ($t_{1/2}$) 1,3 hod. Zikonotid je peptid s relatívne nízkou molekulovou hmotnosťou (M_r = 2 639) a filtruje sa v glomeruloch obličiek, ale len minimálne množstvá zikonotidu (< 1 %) sa nachádzajú v ľudskom moči po intravenóznom podaní. Toto nastáva preto, lebo takmer všetka filtrovaná účinná látka sa rýchlo spracováva endocytózou a v konečnom dôsledku prenáša späť do systémového obehu.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Neboli vykonané formálne štúdie zaoberajúce sa vplyvom dysfunkcie obličiek alebo pečene; avšak, berúc do úvahy, že peptidázy sa nachádzajú v rôznych orgánoch tela, nepredpokladá sa, že dysfunkcia obličiek alebo pečene významne ovplyvňuje systémovú expozíciu zikonotidu.

Iné osobitné populácie

Napriek tomu, že sú k dispozícii len obmedzené údaje, neexistuje zrejmy vplyv rasy, výšky, hmotnosti, pohlavia alebo veku na expozíciu zikonotidu v CST po IT podaní.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

V subchronických plynulých intratekálnych infúzných štúdiách u potkanov a psov boli účinky na správanie pozorované pri dávkach ≥ 8 -krát vyšších ako je maximálna odporúčaná klinická intratekálna infúzna dávka 21,6 $\mu\text{g/deň}$ (na báze mg/kg). Tieto účinky boli definované ako nadmerné farmakologické pôsobenie zikonotidu a nie ako neurotoxické lézie alebo toxicita cieľového orgánu. Pozorovania zahŕňali prechodné a reverzibilné neurologické účinky vrátane tremoru, nekoordinovaných pohybov a hyper- a hypoaktivity.

Dlhotrvajúce následky na neuronálne funkcie plynulých blokátorov vápnikových kanálov typu N neboli u experimentálnych zvierat dokázané. Zmeny v neurologickej signalizácii neboli u experimentálnych zvierat študované. Zikonotid nevyvolával bakteriálnu génovú mutáciu a nebol genotoxický. Chronické štúdie zaoberajúce sa karcinogénnym potenciálom zikonotidu na zvieratá neboli vykonané. Avšak zikonotid nevyvolal transformáciu buniek v *in vitro* skúške v embryách sýrskeho škrečka (ESŠ) a po subchronickej intratekálnej expozícii u psov nezvýšil proliferáciu buniek (pre-neoplastická tvorba lézií) alebo apoptózu.

V štúdiách fertility potkanov sa neobjavili účinky u samcov, zatiaľ čo pokles žltých teliesok, implantačných miest a počtu živých embryí bol pozorovaný u samičiek. Pri systémových expozíciách do 2 300 násobne vyšších ako je expozícia u človeka pri maximálnej odporúčanej intratekálnej dávke neboli pozorované nežiaduce účinky na rozmnožovanie samičiek a postnatálny vývoj.

Zikonotid nebol u potkanov a zajacov teratogénny pri expozíciách < 100-krát vyšších ako hladiny v ľudskej plazme.

Tieto výsledky nenaznačujú významné riziko pre ľudí kvôli relatívne vysokým systémovým expozíciám potrebným na vyvolanie týchto účinkov u potkanov a zajacov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Metionín
Chlorid sodný
Voda na injekciu
Kyselina chlorovodíková (úprava pH)
Hydroxid sodný (úprava pH)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

Čas použiteľnosti pri používaní (zriedený liek)

Chemická a fyzikálna stabilita počas použitia bola dokázaná po dobu 60 dní pri 37 °C.

Z mikrobiologického hľadiska, ak sa produkt rozpustí, musí sa ihneď preniesť do infúznej pumpy. Ak sa ihneď nepoužije, doba skladovania počas používania a podmienky pred použitím sú zodpovednosťou používateľa a obyčajne nie sú dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, ak sa riedenie neuskutočnilo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (pri teplote 2 °C – 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávajúte v škatuľke na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčné liekovky zo skla typu I s butylovými gumovými uzávermi pokrytými fluórovaným polymérom.

Každá injekčná liekovka obsahuje 20 ml infúzneho roztoku.

Jedna injekčná liekovka v škatuľke.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Keď sa vyžaduje riedenie, Prialt musí byť pred použitím asepticky zriedený injekčným roztokom 9 mg/ml chloridu sodného (0,9 %) bez obsahu konzervačných prísad. Koncentrácia roztoku použitého v infúznej pumpe nesmie byť nižšia ako 5 µg/ml zikontidu vo vonkajšej pumpe a 25 µg/ml vo vnútornej pumpe.

Prísne aseptické postupy musia byť použité počas prípravy a zaobchádzania s infúznym roztokom a dopĺňania pumpy. Pacienti a zdravotníci musia byť oboznámení so zaobchádzaním s vonkajším alebo vnútorným infúznym systémom a byť si vedomí potreby ochrany pred infekciou.

Špeciálne pokyny na použitie púmp sa musia zadovážiť od výrobcu.

Prialt sa ukázal byť chemicky a fyzikálne kompatibilný s implantabilnou pumpou SynchroMed a vonkajšou CADD-mikro pumpou pri hore uvedených koncentračných hladinách. Chemická

a fyzikálna stabilita počas použitia bola dokázaná po dobu 14 dní pri 37 °C v Synchromed pumpe, keď pumpa v minulosti nebola vystavená účinku lieku. Počiatočná náplň preto musí byť vymenená po 14 dňoch.

Prialt bol stabilný počas 60 dní pri 37 °C v Synchromed pumpe, keď pumpa v minulosti prišla do styku s liekom. V CADD®-mikro pumpe bola stabilita dokázaná počas 21 dní pri izbovej teplote.

Technické údaje sú uvedené len pre informáciu a nesmú obmedzovať výber poskytovateľov zdravotnej starostlivosti. Na prívod Prialtu musia byť použité CE označené pumpy ekvivalentné pumpám Synchromed a CADD-Mikro.

Pumpy v minulosti používané na prívod iných liekov musia byť pred naplnením Prialtom vypláchnuté trikrát injekčným roztokom 9 mg/ml chloridu sodného (0,9 %) (bez konzervačných prísad). Zavedenie vzduchu do pumpového rezervoára alebo zásobníka sa musí minimalizovať, keďže kyslík môže zikonotid rozkladať.

Pred začiatkom liečby sa vnútorná pumpa musí vypláchnuť trikrát 2 ml Prialtu s koncentráciou 25 µg/ml. Koncentrácia Prialtu v predtým nepoužívanej pumpe môže byť znížená následkom adsorpcie na povrchy zariadenia a/alebo zriedením vo zvyšnom priestore zariadenia. Kvôli tomuto musí byť rezervoár po prvom použití Prialtu vyprázdnený a znovu naplnený po 14 dňoch. Následne musí byť pumpa vyprázdnená a znovu naplnená každých 60 dní.

Prialt musí byť pred podaním vizuálne skontrolovaný pre prítomnosť častíc a zmenu farby. Roztok sa nesmie použiť, ak sa spozoruje zmena farby alebo prítomnosť častíc.

Na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/04/302/004 – 20 ml infúzny roztok.

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. februára 2005
Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. septembra 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Prialt 100 mikrogramov/ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje 100 µg zikonotidu (vo forme acetátu).

Každá 1 ml injekčná liekovka obsahuje 100 µg zikonotidu (vo forme acetátu).

Každá 2 ml injekčná liekovka obsahuje 200 µg zikonotidu (vo forme acetátu).

Každá 5 ml injekčná liekovka obsahuje 500 µg zikonotidu (vo forme acetátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok (infúzia).

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Prialt je indikovaný na liečbu ťažkej, chronickej bolesti u dospelých, u ktorých sa vyžaduje intratekálna (IT) analgézia.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu zikonotidom musí vykonávať iba lekár skúsený v oblasti intratekálneho (IT) podávania liekov.

Pacienti majú absolvovať neuropsychiatrické vyšetrenie pred začiatkom, po začatí a počas liečby intratekálnym zikonotidom a okamžite, keď sa vyskytnú akékoľvek depresívne prejavy alebo symptómy. (Pozri časti 4.3, 4.4, 4.8 a 5.1) .

Dávkovanie

Začiatok dávkovania

Dávkovanie zikonotidu by sa malo začať na úrovni najviac 2,4 µg/deň a titrovať individuálne podľa analgetickej odpovede pacienta a nežiaducich reakcií.

Titrácia dávky

Pri každej titrácii dávky vyhodnoťte požiadavky na dávkovanie a podľa potreby upravte prietok infúznej pumpy, aby sa dosiahlo nové dávkovanie.

Pacienti môžu byť titrovaní v prírastkoch dávky $\leq 2,4$ µg/deň až do maximálnej dávky 21,6 µg/deň. Minimálny interval medzi zvyšovaním dávky je 24 hodín. Odporúčaný interval je z bezpečnostných dôvodov 48 hodín alebo viac.

Maximálna denná dávka je 21,6 µg/deň (0,9 µg/h).

Medián dávky pri odpovedi je približne 6,0 µg/deň a v placebom kontrolovaných klinických štúdiách približne 75 % reagujúcich pacientov potrebovalo ≤ 9,6 µg/deň. Na obmedzenie výskytu závažných nežiaducich reakcií však správy z klinickej praxe naznačujú, že pacienti reagujúci na liečbu môžu vyžadovať menšiu dennú dávku približne 3,0 - 4,5 µg/d alebo nižšiu.

Dávku intratekálneho zikonotidu upravte podľa závažnosti bolesti, odpovede pacienta na liečbu a výskytu nežiaducich reakcií.

Všeobecné zvládnutie nežiaducich účinkov

Ak je to potrebné na zvládnutie nežiaducich účinkov, je možné dávku znížiť o akékoľvek množstvo (vrátane zastavenia infúzie).

Pravidlo zastavenia

Liečba sa má prerušiť v prípade chýbajúcej alebo nedostatočnej účinnosti, ktorá je definovaná ako zníženie bolesti o menej ako 20 % pri maximálnej tolerovanej dávke. Prínos/riziko má vždy individuálne posúdiť lekár.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek štúdie neboli vykonané. Pri podávaní zikonotidu pacientom s poruchou funkcie obličiek sa musí postupovať opatrne.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene štúdie neboli vykonané. Pri podávaní zikonotidu pacientom s poruchou funkcie pečene sa musí postupovať opatrne.

Starší pacienti ≥ 65 rokov

U starších dospelých nie je potrebná úprava dávky. Treba však vziať do úvahy, že u pacientov vo veku ≥ 65 rokov je častejšia renálna a/alebo hepatálna insuficiencia.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť zikonotidu u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Intratekálne použitie.

Zikonotid musí byť podávaný formou plynulej infúzie pomocou intratekálneho katétra s použitím vonkajšej alebo vnútorne zavedenej mechanickej infúznej pumpy schopnej privádzať presný infúzny objem. Keďže riziko vzniku meningitídy následkom predĺženej katetrizácie intratekálneho priestoru je väčšie pri použití vonkajšieho katérového infúzneho systému, na podávanie zikonotidu počas dlhších časových úsekov sa odporúča použiť vnútorné systémy (pozri časť 4.4). Vonkajší katérový systém sa má použiť len vtedy, ak nie je možné zaviesť vnútorný systém.

Keď sa vyžadujú nízke dávky zikonotidu, napríklad keď sa začína titrácia, musí sa zikonotid pred použitím zriediť injekčným roztokom 9 mg/ml chloridu sodného (0,9 %) bez obsahu konzervačných prísad.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Kombinácia s IT chemoterapiou (pozri časť 4.5).

Už existujúca anamnéza psychózy so zikonotidom.

Anamnéza samovražedného pokusu alebo samovražedných myšlienok so zikonotidom (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

Infekcie v mieste vpichu mikroinfúzie, diatéza nekontrolovaného krvácania a obštrukcia miechového kanála, ktorá zhoršuje cirkuláciu cerebrospinálnej tekutiny (CSF).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti sa majú podrobiť neuropsychiatrickému vyšetreniu pred začiatkom, po začatí a počas intratekálneho zikonotidu a okamžite, keď sa vyskytnú akékoľvek depresívne prejavy alebo symptómy (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.8).

Opatrovatelia majú okamžite kontaktovať lekára, ak sa u pacienta objavia príznaky potenciálne život ohrozujúcej nežiaducej udalosti.

Dlhodobé používanie

Napriek tomu, že bol zikonotid študovaný v dlhodobých, otvorených klinických skúškach zameraných na účinnosť a bezpečnosť, kontrolované štúdie s dlhším trvaním ako 3 týždne neboli vykonané (pozri časť 5.1). Možné dlhodobé lokálne toxické účinky na miechu neboli vylúčené a predklinické údaje sú v tomto smere obmedzené (pozri časť 5.3). Preto je počas dlhodobej liečby potrebná opatnosť.

Riziko infekcie

Podávanie liekov intratekálnou (IT) cestou nesie so sebou riziko vzniku potenciálne závažných infekcií, ako je meningitída, ktoré môžu byť život ohrozujúce. Známou komplikáciou intratekálneho podania lieku je meningitída, spôsobená vniknutím organizmov pozdĺž katétra alebo neúmyselnou kontamináciou infúzneho systému, obzvlášť s vonkajšími systémami.

Pacienti a lekári musia ostražito sledovať výskyt typických prejavov a príznakov meningitídy.

Optimálne intratekálne umiestnenie hrotu katétra nebolo stanovené. Nižšie umiestnenie hrotu katétra, napr. v lumbálnej oblasti, môže znížiť výskyt neurologických, so zikonotidom súvisiacich nežiaducich účinkov. Umiestnenie hrotu katétra sa musí pozorne zvážiť, aby sa umožnil dostatočný prístup k spinálnym nociceptívnym segmentom, zatiaľ čo sa minimalizujú koncentrácie lieku na cerebrálnej úrovni.

Iba malý počet pacientov dostával systémovú chemoterapiu a IT zikonotid. Pri podávaní zikonotidu pacientom, ktorí dostávajú systémovú chemoterapiu, sa musí postupovať opatrne (pozri časť 4.5).

Zvýšenia hodnôt kreatínkinázy

Zvýšenia hodnôt kreatínkinázy, ktoré sú zvyčajne bezpríznakové, sú bežné medzi pacientmi užívajúcimi intratekálny zikonotid. Progresívny nárast hodnôt kreatínkinázy nie je bežný. Odporúča sa hladiny kreatínkinázy monitorovať. V prípade jej progresívneho zvyšovania alebo klinicky významného zvyšovania v spojení s klinickými príznakmi myopatie alebo rabdomyolýzy, sa musí zvážiť prerušenie podávania zikonotidu.

Reakcie precitlivosti

Reakcie precitlivosti, vrátane anafylaxie, neboli počas klinických skúšok pozorované a imunogenicita zikonotidu podávaného cestou IT sa javí byť nízka. Avšak možnosť vzniku závažných alergických reakcií nie je možné vylúčiť a vyskytli sa spontánne hlásené prípady anafylaktických reakcií.

Kognitívne a neuropsychiatrické nežiaduce reakcie

Kognitívne a neuropsychiatrické nežiaduce účinky, najmä zmätenosť, sú u pacientov liečených zikonotidom bežné. Poškodenie kognitívnych funkcií sa typicky objavuje po niekoľkých týždňoch liečby. U pacientov liečených zikonotidom boli pozorované príhody akútnych psychiatrických porúch, ako sú halucinácie, paranoidné reakcie, hostilita, agresivita, chorobné blúznenie, psychózy a manické reakcie. Dávka zikonotidu musí byť znížená alebo musí byť prerušené jeho podávanie, ak sa vyvinú príznaky kognitívneho poškodenia alebo neuropsychiatrické nežiaduce účinky, avšak iné prispievajúce príčiny musia byť tiež vzaté do úvahy. Kognitívne účinky zikonotidu sú väčšinou zvrátne do 1 - 4 týždňov po prerušení podávania lieku, ale v niektorých prípadoch môžu pretrvávajúť. Odporúča sa, aby pacienti podstúpili neuropsychiatrické vyšetrenie pred a po začatí liečby intratekálnym zikonotidom.

U pacientov so závažnou chronickou bolesťou je vyšší výskyt samovraždy a samovražedných pokusov ako u celkovej populácie. Zikonotid môže spôsobiť alebo zhoršiť depresiu s rizikom samovraždy u citlivých pacientov. Je známe, že pacienti, ktorí mali pred začiatkom liečby v anamnéze udalosti súvisiace so samovraždou, sú vystavení väčšiemu riziku samovražedných myšlienok alebo samovražedného správania a počas liečby by mali byť starostlivo sledovaní. Pacientom (a opatrovateľom pacientov) sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia prejavy samovražedných myšlienok alebo správania. Pacientom s predchádzajúcim pokusom o samovraždu pri liečbe zikonotidom v anamnéze sa zikonotid nesmie opätovne podávať. Zikonotid je kontraindikovaný u pacientov s anamnézou samovražedného pokusu alebo myšlienok na samovraždu so zikonotidom (časť 4.3).

Útlm centrálného nervového systému (CNS)

Pacienti zaznamenali počas podávania zníženú úroveň vedomia. Pacient obvyčajne ostáva pri vedomí a dýchanie nie je oslabené. Účinok môže byť obmedzený, ale podávanie zikonotidu musí byť prerušené, kým tieto príznaky doznejú. Opätovné zavedenie zikonotidu sa u týchto pacientov neodporúča. Vysadenie súčasne podávaných liekov pôsobiacich tlmivo na CNS sa musí tiež zvážiť, pretože tieto môžu prispievať k zníženiu hladiny bdlosti.

4.5 Liekové a iné interakcie

Špecifické klinické štúdie interakcií liekov neboli so zikonotidom vykonané. Avšak nízka koncentrácia zikonotidu v plazme, jeho metabolizovanie ubikvitnými peptidázami a relatívne nízka väzba na bielkoviny plazmy (pozri časť 5.2) spôsobujú, že sú interakcie založené na metabolizme alebo interakcie typu vytlačania z väzby na proteín medzi zikonotidom a inými liekmi nepravdepodobné.

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o interakciách medzi IT chemoterapiou a IT zikonotidom. Zikonotid je kontraindikovaný v kombinácii s IT chemoterapiou (pozri časť 4.3).

Iba malý počet pacientov dostal systémovú chemoterapiu a IT zikonotid. Pri podávaní zikonotidu pacientom, ktorí dostávajú systémovú chemoterapiu, sa musí postupovať opatrne (pozri časť 4.4).

Nepredpokladá sa, že by lieky, ktoré ovplyvňujú špecifické peptidázy/proteázy, mali ovplyvniť expozíciu zikonotidu v plazme. Podľa veľmi obmedzených klinických výskumov nemajú inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (napr. benazepril, lizinopril a moexipril) a inhibítory HIV proteázy (napr. ritonavir, sachinavir, indinavir) žiadny očividný vplyv na expozíciu zikonotidu v plazme.

Zikonotid nepôsobí na opiátové receptory. Ak sa počas zahajovania terapie zikonotidom prerušuje podávanie opiátov, ich vysadzovanie musí byť postupné. U pacientov, ktorým boli IT opiáty vysadené,

sa infúzna dávka IT opiátov musí v priebehu niekoľkých týždňov postupne znižovať a nahradiť farmakologicky ekvivalentnou dávkou perorálnych opiátov. Pridanie IT zikonotidu k stabilným dávkam IT morfinu (pozri časť 5.1) je možné, ale vyžaduje si zvláštnu pozornosť, keďže sa v štúdiu 202 napriek nízkym dávkam zikonotidu vo vysokej miere pozoroval výskyt neuropsychiatrických nežiaducich reakcií (zmätenosť/abnormálne myslenie, paranoidné reakcie a halucinácie, abnormálna chôdza) a niektoré z nich boli závažné. Po pridaní IT zikonotidu k IT morfinu sa taktiež pozorovali dávnenie, anorexia a periférny edém. Prídavok IT morfinu k stabilným dávkam IT zikonotidu je tolerovaný lepšie (hlásené bolo svrbenie) (pozri časť 5.1).

Zvýšený výskyt somnolencie bol pozorovaný, keď sa zikonotid podával súčasne so systémovo podaným baklofénom, klonidínom, bupivakaínom alebo propofolom, preto sa nateraz ich súbežné používanie neodporúča.

Nie sú k dispozícii údaje ohľadom súčasného používania parciálnych opioidných agonistov (napr. buprenorfin) so zikonotidom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití zikonotidu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Zikonotid sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa zikonotid/metabolity vylučuje/vylučujú do ľudského mlieka.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Prialtom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Na posúdenie účinkov na fertilitu sa neuskutočnili žiadne špecifické štúdie so zikonotidom u ľudí. V štúdiu samčej a samičej fertility u potkanov sa nepozorovali žiadne účinky u samcov, kým u samíc sa pozorovalo zmenšenie žltého telieska; miesta implantácie a počtu živých embryí (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Prialť má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Zikonotid môže spôsobovať zmätenosť, somnolenciu a iné neurologické nežiaduce reakcie, preto musia byť pacienti poučení tak, aby sa zdržiavali vedenia vozidiel a obsluhy strojov, keď sú pod vplyvom lieku.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť zikonotidu podávaného formou plynulej intratekálnej infúzie bola hodnotená u viac ako 1 400 pacientov, ktorí sa zúčastnili klinických skúšok týkajúcich sa akútnej a chronickej bolesti. Dĺžka liečby sa pohybovala od jednoodhodinovej bolusovej infúzie až po nepretržité užívanie po dobu viac ako 6 rokov. Stredná doba expozície bola 43 dní. Infúzna veľkosť dávky sa pohybovala od 0,03 - 912 µg/deň, s konečnou strednou veľkosťou dávky 7,2 µg/deň.

V klinických skúškach zaznamenalo 88 % pacientov nežiaduce reakcie. Najčastejšie nežiaduce reakcie hlásené v dlhodobých klinických štúdiách boli závraty (42 %), nauzea (30 %), nystagmus (23 %), stav zmätenosti (25 %), neobvyklá chôdza (16 %), poškodenie pamäte (13 %), zahmlené videnie (14 %), bolesť hlavy (12 %), asténia (13 %), davenie (11 %) a somnolencia (10 %). Väčšina nežiaducich reakcií bola intenzitou mierne až stredne závažná a odznela po určitom čase.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Pokiaľ nie je uvedené inak, tabuľka uvádza mieru výskytu nežiaducich účinkov hlásených v intratekálnych klinických skúškach so zikonotidom (krátko- a dlhotrvajúca expozícia). V rámci každej skupiny podľa frekvencie výskytu sú nežiaduce účinky uvedené podľa klesajúcej frekvencie.

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Neznáme (z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Infekcie a nákazy			sepsa, meningitída	
Poruchy imunitného systému				anafylaktická reakcia ^a
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla, anorexia		
Psychické poruchy	stav zmätenosti	úzkosť, sluchové halucinácie, nespavosť, nepokoj, dezorientácia, halucinácie, vizuálne halucinácie, depresia, paranoja, podráždenosť, zhoršenie depresie, nervozita, náchylnosť k citovému rozrušeniu, zmeny psychického stavu, zhoršenie úzkosti, zhoršenie zmätenosti	delírium, psychotické poruchy, samovražedné predstavy, pokus o samovraždu, zástava myslenia, abnormálne sny, agresivita	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy nervového systému	závrat, nystagmus, poškodenie pamäte, bolesť hlavy, somnolencia	zlá výslovnosť, strata pamäte, poruchy chuti, tremor, poškodenie rovnováhy, ataxia, afázia, pocit pálenia, útlm, parestézia, hypoestézia, poruchy pozornosti, rečové poruchy, areflexia, abnormálna koordinácia, posturálne závraty, kognitívna porucha, hyperestézia, znížená reflexná odpoveď, strata chuti, znížená úroveň vedomia, dysestézia, porucha čuchu, psychické poruchy	inkoherencia, strata vedomia, kóma, strnulosť, kŕče, cerebrovaskulárna príhoda, encefalopatia	
Poruchy oka	zahmlené videnie	diplopia, poruchy zraku, fotofóbia		
Poruchy ucha a labyrintu		závrat, hučanie v ušiach		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			atriálna fibrilácia	
Poruchy ciev		ortostatická hypotenzia, hypotenzia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe	respiračná tieseň	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, dávenie	hnačka, sucho v ústach, zápcha, zhoršenie nauzey, bolesť v hornej časti brucha	dyspepsia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		svrbenie, zvýšené potenie	vyrážky	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesť v končatinách, myalgia, svalové spazmy, svalové	rabdomyolýza, myozitída, bolesť chrbta, svalové	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
		kŕče, svalová slabosť, artralgia, periférne opuchy	zášklby, bolesť krku	
Poruchy obličiek a močových ciest		zadržiavanie moču, potlačenie nutkania na močenie, dyzúria, inkontinencia moču	akútne zlyhanie obličiek	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	neobvyklá chôdza, asténia	únava, pyrexia, letargia, periférne opuchy, stuhnutosť, pád, bolesť na hrudi, pocit chladu, bolesť, pocit nervozity, zhoršenie bolesti	ťažkosti s chôdzou	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi, znížená telesná hmotnosť	anomálie elektrokardiogramu, zvýšenie hladiny aspartát aminotransferázy, zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy MM v krvi, zvýšenie teploty tela	

a. zo spontánnych hlásení

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Meningitída

Podávanie liekov intratekálnou cestou nesie so sebou riziko potenciálne závažných infekcií, ako je meningitída, ktorá môže ohrozovať život. Pacienti a lekári musia dávať pozor na typické symptómy a prejavy meningitídy (pozri časť 4.4).

Zvýšenia kreatínfosfokinázy

Zvýšenia kreatínfosfokinázy boli zvyčajne asymptomatické. Odporúča sa sledovanie kreatínfosfokinázy. V prípade progresívneho alebo významného zvýšenia kreatínfosfokinázy v súvislosti s klinickými prejavmi myopatie alebo rabdomyolýzy sa má zvážiť vysadenie zikonotidu (pozri časť 4.4).

Nežiaduce reakcie CNS

U pacientov liečených zikonotidom sú časté kognitívne a neuropsychické nežiaduce reakcie. Kognitívna porucha sa zvyčajne objavuje po niekoľkých týždňoch liečby. U pacientov liečených zikonotidom sa zaznamenali epizódy akútnych psychických porúch, ako sú halucinácie, paranoidné

reakcie, hostilita, agresivita, delírium, psychóza a manické reakcie. Dávka zikonotidu sa má znížiť alebo vysadiť, keď sa vyvinú prejavy alebo príznaky kognitívnej poruchy alebo neuropsychických nežiaducich reakcií, je potrebné však vziať do úvahy aj iné prispievajúce príčiny. Kognitívne účinky zikonotidu sú zvyčajne reverzibilné v priebehu 1 – 4 týždňov po vysadení lieku, v niektorých prípadoch však môžu pretrvávať. Dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika samovrážd pri používaní zikonotidu. Prialt je kontraindikovaný u pacientov s anamnézou samovražedného pokusu alebo samovražedných myšlienok so zikonotidom (časť 4.3). Odporúča sa, aby pacienti pred a po začatí liečby intratekálnym zikonotidom absolvovali neuropsychiatrické vyšetrenie (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V štúdiách s intravenóznou infúziou dostali zdraví dobrovoľníci mužského pohlavia zikonotid v dávkach do 70 000 µg/deň alebo 3 200 krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná intratekálna infúzna denná dávka. Posturálna hypotenzia bola pozorovaná u takmer všetkých jedincov, ktorí dostali vysoké intravenózne dávky zikonotidu.

Maximálna odporúčaná intratekálna dávka je 21,6 µg/deň. Maximálna plánovaná intratekálna dávka zikonotidu v klinických štúdiách po titracii nahor po dobu 7 dní bola 912 µg/deň.

Symptómy

V jednej klinickej štúdii bol pacient s nádorovou chorobou neúmyselne IT predávkovaný 744 µg zikonotidu po dobu 24 hodín (31 µg/hod) a liečba bola obnovená plánovanou dávkou po zaznamenaní poklesu na Vizuálnej analógovej mierke intenzity bolesti (VASPI) z 82 na 2,5 mm. U niektorých pacientov, ktorí dostali intratekálne dávky vyššie ako je maximálna odporúčaná dávka, boli pozorované nadmerné farmakologické účinky, napr. ataxia, nystagmus, závraty, strnulosť, znížená úroveň vedomia, svalové spazmy, stav zmätenosti, útlm, hypotenzia, afázia, porucha reči, nauzea a dávenie. Neobjavili sa náznaky respiračnej depresie. U väčšiny pozorovaných pacientov sa pôvodný stav obnovil v priebehu 24 hodín po prerušení podávania lieku.

Liečba

U pacientov, ktorí dostávajú nadmerné dávky, musia byť uplatnené príslušné podporné zdravotné opatrenia, až kým sa neodstránia nadmerné farmakologické účinky lieku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká, iné analgetiká a antipyretiká, ATC kód: N02BG08

Mechanizmus účinku

Zikonotid je syntetický analóg ω-konopeptidu, MVIIA, ktorý sa nachádza v jede morského slimáka *Conus magus*. Je to blokátor vápnikového kanálu typu N (BVKN). VKN regulujú uvoľňovanie neurotransmitterov v špecifických populáciách neurónov zodpovedných za spracovanie bolesti v mieche. Pri väzbe týchto neurónových VKN inhibuje zikonotid napäťovo závislý tok vápnika do primárnych nociceptívnych prívodných dráh končiacich v povrchových vrstvách zadného rohu miechy. Toto následne inhibuje uvoľňovanie neurotransmitterov (vrátane substancie P) a tým aj signalizáciu bolesti v mieche.

Farmakodynamické účinky

Aj keď sa štatisticky významný vzťah a zodpovedajúca korelácia medzi expozíciou (AUC , C_{max}) v cerebrospinálnej tekutine (CSF) a mierou klinickej odpovede pozorovali 1 hodinu po IT podaní, doteraz nebola identifikovaná dobre definovaná súvislosť medzi dávkou, koncentráciou a odpoveďou. Veľa pacientov, ktorí reagovali na liečbu, dosiahli maximum blízku analgéziu niekoľko hodín po podaní príslušnej dávky. Avšak nástup maximálnych účinkov môže byť u niektorých pacientov oneskorený. Berúc do úvahy nástup analgézie a nežiaducich reakcií pri podobných dávkach, odporúčané minimálne rozpätie medzi prírastkami dávok je 24 hodín, odporúčaný interval je z bezpečnostných dôvodov je 48 hodín alebo viac. Ak je to potrebné, na zvládnutie nežiaducich reakcií možno dávku znížiť o akékoľvek množstvo (vrátane zastavenia infúzie).

Nežiaduce účinky ovplyvňujúce nervový systém, obzvlášť závraty, nauzea a neobvyklá chôdza, sa javia byť v korelácii s expozíciou v CST, aj keď konečná súvislosť nebola stanovená.

Nízka expozícia v plazme sa počas IT infúzie objavila kvôli nízkym odporúčaným IT infúznym rýchlostiam a relatívne rýchlemu plazmatickému klírensu (pozri časť 5.2). Preto by farmakologické účinky súvisiace so systémovou expozíciou mali byť minimálne.

V placebom kontrolovaných klinických skúšaniach bola stredná dávka pre dosiahnutie odpovede približne 6,0 µg/deň a približne 75 % pacientov reagujúcich na liečbu potrebovalo $\leq 9,6$ µg/deň. Na obmedzenie výskytu závažných nežiaducich reakcií však správy z klinickej praxe uvádzajú, že pacienti reagujúci na liečbu môžu vyžadovať menšiu dennú dávku približne 3,0 – 4,5 µg/deň alebo nižšiu.

Na obmedzenie výskytu vážnych nežiaducich reakcií sa odporúča nízka počiatočná dávka a pomalý titračný interval, vždy s prihliadaním na úzke liečebné okno. Odporúča sa maximálna dávka 21,6 µg/deň. V klinických skúškach sa však pozorovalo, že pacienti, ktorí tolerujú dávky 21,6 µg/deň po pomalej titracii počas 3 až 4 týždňov, obvykle tolerujú vyššie dávky až do 48,0 µg/deň.

Neexistujú dôkazy o tom, že sa u pacientov na zikonotid vyvíja tolerancia. Avšak vzhľadom na obmedzené údaje nemožno vývoj tolerancie vylúčiť. Testovanie priechodnosti intratekálneho katétra sa musí zvážiť, ak požadovaná dávka zikonotidu postupne narastá a nedochádza k prínosu alebo zvýšeniu nežiaducich reakcií.

V obmedzenom počte štúdií dostupných v literatúre sa preskúmali alternatívne dávkovacie režimy vrátane začiatku podávania zikonotidu v nižších dávkach a podávania vo forme bolusov.

Štúdie s podávaním vo forme bolusu naznačujú, že podávanie bolusových dávok môže byť prospešné pri identifikácii pacientov, ktorí môžu mať prospech z dlhodobého podávania zikonotidu, podávanie bolusu však môže viesť k viacerým nežiaducim reakciám ako podávanie plynulou infúziou.

Tieto štúdie naznačujú, že takéto alternatívne metódy podávania zikonotidu sú možné, ale z dôvodu obmedzeného počtu pacientov sú tieto výsledky nepresvedčivé a v súčasnosti nie sú dostupné dostatočné dôkazy na to, aby sa vyvodili definitívne odporúčania pre takéto alternatívne dávkovacie režimy.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

So zikonotidom boli vykonané tri placebom kontrolované klinické skúšky.

Dve krátkodobé štúdie 95-001 (malígna bolesť) a 96-002 (nemalígna bolesť) s 366 pacientmi ukázali účinnosť IT zikonotidu v liečbe ťažkej chronickej bolesti s použitím percentuálnej zmeny na Vizuálnej analógovej mierke intenzity bolesti (VAMIB) ako hlavného kritéria účinnosti. Tieto štúdie boli krátkodobé, 5 a 6 dní a bolo pri nich použité rýchlejšie narastanie dávok a vyššie dávky ako je odporúčané v časti 4.2.

Parameter	Zaradenie do počiatočnej liečby		p-hodnota
	Zikonotid (n = 71)	Placebo (n = 40)	
Priemerná hodnota VAMIB na základnej línii v mm (SD)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	–
Priemerná hodnota VAMIB na konci počiatočnej titrácie v mm (SD)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	–
Zlepšenie VAMIB v % na konci počiatočnej titrácie (SD)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Reagujúci pacienti ^a n (%)	34 (47,9%)	7 (17,5%)	0,001
Počiatočná dávka zikonotidu	9,6 µg/d (0,4 µg/h)		
Frekvencia titrácie	každých 12 h		
Zmenená ^b počiatočná dávka	2,4 µg/d (0,1 µg/h) alebo menej		
Zmenená frekvencia titrácie ^b	každých 24 h do maximálnej dávky alebo analgézie		
Dávka na konci titrácie (µg/hod)			
Priemer	0,91		
Medián	0,60		
Rozpätie	0,074 - 9,36		

^a Reagujúci pacienti boli definovaní ako pacienti, ktorí 1) zaznamenali $\geq 30\%$ pokles v hodnotách VAMIB v porovnaní so základnou líniou; 2) súbežne užívali stabilné alebo znížené dávky opioidných analgetík; a 3) ak dostávali opiáty, typ opiátu z doby pred podaním infúzie sa nezmenil.

^b Zmeny a doplnenia protokolu s cieľom zlepšiť toleranciu boli potrebné po tom, ako sa vyskytol vysoký počet neurologických nežiaducich účinkov a vysoká miera prerušenia liečby. Nežiaduce účinky boli reverzibilné a ich výskyt sa znižoval so znižovaním počiatočnej dávky a znižovaním frekvencie titrácie.

Krátko trvanie štúdie: päť dní

SD – smerodajná odchýlka.

	Zaradenie do počiatkovej liečby		
Parameter	Zikonotid (n = 169) ^b	Placebo (n = 86)	p-hodnota
Priemerná hodnota VAMIB na základnej línii v mm (SD)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	–
Priemerná hodnota VAMIB na konci počiatkovej titrácie v mm (SD)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	–
Zlepšenie VAMIB v % na konci počiatkovej titrácie (SD)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Reagujúci pacienti ^a n (%)	57 (33,7%)	11 (12,8%)	< 0,001
Počiatková dávka zikonotidu	9,6 µg/d (0,4 µg/h)		
Frekvencia titrácie	každých 24 h do analgézie, maximálnej dávky alebo AE		
Čas titrácie (h) a dávka (µg/h)	0 – 24 0,4 24 – 48 0,9 48 – 72 1,8 72 – 96 3,4 96 – 120 5,3 120 – 144 7,0		
Revidovaná ^c počiatková dávka	2,4 µg/d (0,1 µg/h)		
Revidovaná ^c frekvencia titrácií	každých 24 h do maximálnej dávky alebo analgézie		
Revidovaný ^c čas titrácie (h) a dávka (µg/h)	0 – 24 0,1 24 – 48 0,2 48 – 72 0,3 72 – 96 0,6 96 – 120 1,2 120 – 144 2,4		
Dávka na konci titrácie (µg/hod)			
Priemer	1,02		
Medián	0,50		
Rozpätie	0.019 - 9.60		

^a Reagujúci pacienti boli definovaní ako pacienti, ktorí 1) zaznamenali ≥ 30% pokles v hodnotách VAMIB v porovnaní so základnou línii; 2) súbežne užívali stabilné alebo znížené dávky opioidných analgetík; a 3) ak dostávali opiáty, typ opiátu z doby pred podaním infúzie sa nezmenil.

^b 164 pacientov poskytlo na konci titrácie hodnoty VAMIB.

^c Z dôvodu výskytu nežiaducich účinkov pri vysokých dávkach boli potrebné zmeny a doplnenia protokolu pre lepšiu znášanlivosť.

Trvanie štúdie: šesť dní, s ďalšou 5-dňovou udržiavacou liečbou u pacientov s odpoveďou na zikonotid

SD – smerodajná odchýlka.

Etiológie bolesti v štúdiách 95-001 (malígna bolesť) a 96-002 (nemalígna bolesť) sa líšili a zahŕňali bolesť v kostiach (n = 38) prevažne spôsobenú metastázami do kostí (n = 34), myelopatiu (n = 38), z ktorých polovica mala poškodenú miechu s paralýzou (n = 19), neuropatiu (n = 79), radikulopatiu (n = 24), bolesť chrbtice (n = 91) prevažne spôsobenú operáciou chrbtice (n = 82) a iné etiológie (n=82). Niektorí pacienti mali viac príčin bolesti. Účinnosť IT zikonotidu bola zjavná vo všetkých skupinách.

Štúdia 301 (n = 220) trvala dlhšie (21 dní), zahŕňala opatrnejšiu titráciu a nižšie dávky IT zikonotidu a zúčastnila sa na nej najťažšie liečiteľná populácia pacientov študovaných v troch štúdiách. U všetkých pacientov v štúdiu 301 IT liečba v kombináciách s analgetikami zlyhala a ich lekári považovali 97% pacientov za ťažko liečiteľných súčasne dostupnými postupmi. Väčšina trpela bolesťou chrbtice (n=134), obzvlášť po neúspešnej operácii chrbtice (n = 110); menšia časť trpela neuropatiou (n = 36). Len päť pacientov malo malígnu bolesť. Primárnym koncovým ukazovateľom bola percentuálna zmena v mierke VAMIB. Účinnosť IT zikonotidu v štúdiu 301 bola nižšia ako v predchádzajúcich dvoch krátkodobých štúdiách. Frekvencia a závažnosť nežiaducich reakcií bola tiež nižšia, najmä v dôsledku nižšej počiatočnej dávky 2,4 µg/d (0,1 µg/h). Titrácia bola povolená po minimálne 24 hodinách a zvyšovanie dávky bolo obmedzené na 1,2-2,4 µg/d.

Výsledky účinnosti zo štúdie 301 (refraktérna bolesť, Rauck a kol., 2006)

Parameter	Zaradenie do počiatočnej liečby		p-hodnota
	Zikonotid (n = 112)	Placebo (n = 108)	
Priemerná hodnota VAMIB na základnej línii v mm (SD)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Priemerná hodnota VAMIB na konci počiatočnej titrácie v mm (SD)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	—
Zlepšenie VAMIB v % na konci počiatočnej titrácie (SD)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Reagujúci pacienti ^a n (%)	18 (16,1%)	13 (12,0%)	0,390
Počiatočná dávka zikonotidu	2,4 µg/d (0,1 µg/h)		
Frekvencia titrácie	minimálne 24 h		
Titračná dávka	Obmedzené na 1,2 – 2,4 µg/d (0,05 – 0,10 µg/h)		
Dávka na konci titrácie (µg/hod)			
Priemer	0,29		
Medián	0,25		
Rozpätie	0,0 - 0,80		

^a Reagujúci pacienti boli definovaní ako tí, ktorí zaznamenali ≥ 30% pokles v hodnotách VAMIB v porovnaní so základnou líniou

Trvanie štúdie: 21 dní

SD-smerodajná odchýlka

Skúsenosti po uvedení na trh

Od schválenia lieku na trhu boli publikované reálne údaje o dlhodobej liečbe bolesti monoterapiou zikonotidom u < 100 pacientov. U pacientov, ktorí reagovali na úvodné skúšanie (približne 50 % pacientov), viedlo bezpečné a účinné využitie zikonotidu s nízkou začiatkovou dávkou, nízkou titračnou dávkou a menej častými titračnými intervalmi k úľave od bolesti s lepším bezpečnostným profilom a v porovnaní s vysokou začiatkovou dávkou a rýchlou titráciou.

Kombinačné štúdie s IT morfinom

Klinické štúdie 201 a 202 naznačujú, že kombinácia IT zikonotidu a IT morfinu môže efektívne zmierniť bolesť a znížiť používanie systémových opiátov počas nepretržitého časového obdobia u pacientov, ktorých bolesť nebola adekvátne kontrolovaná maximálnou tolerovanou dávkou samotného IT zikonotidu (stredná hodnota 8,7 µg/deň, priemer 25,7 µg/deň – štúdia 201) alebo IT morfinu (štúdia 202). Pri pridávaní IT zikonotidu k stabilným dávkam IT morfinu ako aj pri začatí monoterapie IT zikonotidom, sa môžu vyskytnúť psychotické nežiaduce reakcie (napr. halucinácie, paranoidné reakcie). Zvýšený výskyt nežiaducich reakcií môže viesť k prerušeniu liečby (pozri časť 4.5).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika zikonotidu v CST bola študovaná po podaní jednod hodinovej IT infúzie 1 - 10 µg zikonotidu pacientom s chronickou bolesťou. Študovala sa tiež farmakokinetika v plazme po podaní intravenózných dávok (0,3 – 10 µg/kg/24 hod). IT a intravenózne farmakokinetické údaje sú zhrnuté nižšie.

Farmakokinetika zikonotidu v CST a plazme [priemer ± SD (medián)]

Cesta podania	Typ tekutiny	Počet pacientov	CL (ml/min)	Vd (ml)	t _{1/2} (hr)
Intratekálna	CST	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
Intravenózna	Plazma	21	270 ± 44 (260)	30 460 ± 6 366 (29 320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

CL = klírens; Vd = distribučný objem; t_{1/2} = eliminačný polčas

Absorpcia

Po jednod hodinovom IT podávaní (1 – 10 µg), hodnoty kumulatívnej expozície (AUC; rozpätie: 83,6 – 608 ng/h/ml) a najvyššej expozície (C_{max}; rozpätie: 16,4 – 132 ng/ml) sa líšili a záviseli od dávky, ale javili sa iba približne úmerné dávke. Koncentrácie v plazme po plynulej (≥ 48 h) IT infúzii (≤ 21,6 µg/deň) sa javia byť relatívne nízke a spravidla nedetekovateľné (t.j. asi 80% vzoriek plazmy zozbieraných od pacientov neobsahuje kvantifikovateľné množstvo lieku; < 0,04 ng/ml). Po dlhodobom IT podaní (do 9 mesiacov) sa akumulácia zikonotidu v plazme nepozorovala.

Distribúcia

Stredná hodnota distribučného objemu zikonotidu v CST (Vd; 99 ml) je medzi objemom CST v mieche (približne 75 ml) a celkovým objemom (približne 130 ml). Zdá sa, že zikonotid sa distribuuje hlavne v CST, kým sa prevedie do systémového obehu. Keď dosiahne systémový obeh, zikonotid sa zdá byť obsiahlejšie distribuovaný vzhľadom na distribučný objem plazmy, ktorý je približne 30 l, a iba 53% sa viaže (nešpecificky) na ľudské plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Zikonotid je peptid pozostávajúci z 25 prirodzene sa vyskytujúcich aminokyselín s L-konfiguráciou, ktorý sa v CST nezdá byť metabolizovaný. Po prechode do systémového obehu sa predpokladá, že bude zikonotid citlivý hlavne na proteolytické štiepenie rôznymi ubikvitnými peptidázami/proteázami nachádzajúcimi sa vo väčšine orgánov (napr. obličky, pečeň, pľúca, svaly, atď.) a bude tak rozštiepený na peptidové fragmenty a jednotlivé voľné aminokyseliny. Predpokladá sa, že vzniknuté voľné aminokyseliny sa viažu na bunkové nosičové systémy a sú buď spracované normálnym intermediárnym metabolizmom, alebo sa použijú ako substráty pre konštitutívne biosyntetické procesy. Vzhľadom na širokú distribúciu týchto peptidáz sa nepredpokladá, že poškodenie pečene alebo obličiek by ovplyvnilo systémový klírens zikonotidu. Biologická aktivita rôznych predpokladaných produktov proteolytického štiepenia nebola hodnotená. Nie je pravdepodobné, že by produkty štiepenia zikonotidu mali významnú biologickú aktivitu, keďže u peptidov skladajúcich sa z individuálnych peptidových slučkových štruktúr sa zistila väzbová afinita pre napätovo-závislé

vápnikové kanály typu N rádovo o niekoľko stupňov nižšia ako afinita pôvodnej (zikonotid) zľúčeniny.

Eliminácia

Priemerná hodnota klírensu zikonotidu (0,38 ml/min) sa blíži k hodnote prietoku CST dospelého človeka (0,3 – 0,4 ml/min). Preto sa zikonotid javí byť eliminovaný hlavne z CST (priemerný $t_{1/2}$ = 4,6 hod) celkovým tokom CST z CNS cez arachnoidové vilusy s následným prechodom do systémového obehu. Veľmi nízke cirkulujúce koncentrácie zikonotidu v plazme možno pozorovať po IT podaní kvôli nízkej IT infúznej rýchlosti a relatívne rýchlemu plazmovému klírensu. Priemerný eliminačný polčas v plazme je ($t_{1/2}$) 1,3 hod. Zikonotid je peptid s relatívne nízkou molekulovou hmotnosťou (M_r = 2 639) a filtruje sa v glomeruloch obličiek, ale len minimálne množstvá zikonotidu (< 1 %) sa nachádzajú v ľudskom moči po intravenóznom podaní. Toto nastáva preto, lebo takmer všetka filtrovaná účinná látka sa rýchlo spracováva endocytózou a v konečnom dôsledku prenáša späť do systémového obehu.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Neboli vykonané formálne štúdie zaoberajúce sa vplyvom dysfunkcie obličiek alebo pečene; avšak, berúc do úvahy, že peptidázy sa nachádzajú v rôznych orgánoch tela, nepredpokladá sa, že dysfunkcia obličiek alebo pečene významne ovplyvňuje systémovú expozíciu zikonotidu.

Iné osobitné populácie

Napriek tomu, že sú k dispozícii len obmedzené údaje, neexistuje zrejmy vplyv rasy, výšky, hmotnosti, pohlavia alebo veku na expozíciu zikonotidu v CST po IT podaní.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

V subchronických plynulých intratekálnych infúzných štúdiách u potkanov a psov boli účinky na správanie pozorované pri dávkach ≥ 8 -krát vyšších ako je maximálna odporúčaná klinická intratekálna infúzna dávka 21,6 $\mu\text{g/deň}$ (na báze mg/kg). Tieto účinky boli definované ako nadmerné farmakologické pôsobenie zikonotidu a nie ako neurotoxické lézie alebo toxicita cieľového orgánu. Pozorovania zahŕňali prechodné a reverzibilné neurologické účinky vrátane tremoru, nekoordinovaných pohybov a hyper- a hypoaktivity.

Dlhotrvajúce následky na neuronálne funkcie plynulých blokátorov vápnikových kanálov typu N neboli u experimentálnych zvierat dokázané. Zmeny v neurologickej signalizácii neboli u experimentálnych zvierat študované. Zikonotid nevyvolával bakteriálnu génovú mutáciu a nebol genotoxický. Chronické štúdie zaoberajúce sa karcinogénnym potenciálom zikonotidu na zvieratá neboli vykonané. Avšak zikonotid nevyvolal transformáciu buniek v *in vitro* skúške v embryách sýrskeho škrečka (ESŠ) a po subchronickej intratekálnej expozícii u psov nezvýšil proliferáciu buniek (pre-neoplastická tvorba lézií) alebo apoptózu.

V štúdiách fertility potkanov sa neobjavili účinky u samcov, zatiaľ čo pokles žltých teliesok, implantačných miest a počtu živých embryí bol pozorovaný u samičiek. Pri systémových expozíciách do 2 300 násobne vyšších ako je expozícia u človeka pri maximálnej odporúčanej intratekálnej dávke neboli pozorované nežiaduce účinky na rozmnožovanie samičiek a postnatálny vývoj.

Zikonotid nebol u potkanov a zajacov teratogenický pri expozíciách < 100-krát vyšších ako hladiny v ľudskej plazme.

Tieto výsledky nenaznačujú významné riziko pre ľudí kvôli relatívne vysokým systémovým expozíciám potrebným na vyvolanie týchto účinkov u potkanov a zajacov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Metionín
Chlorid sodný
Voda na injekciu
Kyselina chlorovodíková (úprava pH)
Hydroxid sodný (úprava pH)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

5 roky

Čas použiteľnosti pri používaní (zriedený liek)

Chemická a fyzikálna stabilita počas použitia bola dokázaná po dobu 60 dní pri 37 °C.

Z mikrobiologického hľadiska, ak sa produkt rozpustí, musí sa ihneď preniesť do infúznej pumpy. Ak sa ihneď nepoužije, doba skladovania počas používania a podmienky pred použitím sú zodpovednosťou používateľa a obyčajne nie sú dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, ak sa riedenie neuskutočnilo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (pri teplote 2 °C – 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávajúte v škatuľke na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčné liekovky zo skla typu I s butylovými gumovými uzávermi pokrytými fluórovaným polymérom.

Každá injekčná liekovka obsahuje 1, 2 alebo 5 ml infúzneho roztoku.

Jedna injekčná liekovka v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Keď sa vyžaduje riedenie, Prialt musí byť pred použitím asepticky zriedený injekčným roztokom 9 mg/ml chloridu sodného (0,9%) bez obsahu konzervačných prísad. Koncentrácia roztoku použitého v infúznej pumpke nesmie byť nižšia ako 5 µg/ml zikontidu vo vonkajšej pumpke a 25 µg/ml vo vnútornej pumpke.

Prísne aseptické postupy musia byť použité počas prípravy a zaobchádzania s infúznym roztokom a dopĺňania pumpy. Pacienti a zdravotníci musia byť oboznámení so zaobchádzaním s vonkajším alebo vnútorným infúznym systémom a byť si vedomí potreby ochrany pred infekciou.

Špeciálne pokyny na použitie púmp sa musia zadovážiť od výrobcu.

Prialt sa ukázal byť chemicky a fyzikálne kompatibilný s implantabilnou pumpou Synchromed a vonkajšou CADD-mikro pumpou pri hore uvedených koncentračných hladinách. Chemická a fyzikálna stabilita počas použitia bola dokázaná po dobu 14 dní pri 37 °C v Synchromed pumpke, keď pumpa v minulosti nebola vystavená účinku lieku. Počiatočná náplň preto musí byť vymenená po 14 dňoch.

Prialt bol stabilný počas 60 dní pri 37 °C v Synchromed pumpke, keď pumpa v minulosti prišla do styku s liekom. V CADD-mikro pumpke bola stabilita dokázaná počas 21 dní pri izbovej teplote.

Technické údaje sú uvedené len pre informáciu a nesmú obmedzovať výber poskytovateľov zdravotnej starostlivosti.

Na prívod Prialtu musia byť použité CE označené pumpy ekvivalentné pumpám Synchromed a CADD-Mikro.

Pumpy v minulosti používané na prívod iných liekov musia byť pred naplnením Prialtom vypláchnuté trikrát injekčným roztokom 9 mg/ml chloridu sodného (0,9 %) (bez konzervačných prísad). Zavedenie vzduchu do pumpového rezervoára alebo zásobníka sa musí minimalizovať, keďže kyslík môže zikonotid rozkladať.

Pred začiatkom liečby sa vnútorná pumpa musí vypláchnuť trikrát 2 ml Prialtu s koncentráciou 25 µg/ml. Koncentrácia Prialtu v predtým nepoužívanej pumpke môže byť znížená následkom adsorpcie na povrchy zariadenia a/alebo zriedením vo zvyšnom priestore zariadenia. Kvôli tomuto musí byť rezervoár po prvom použití Prialtu vyprázdnený a znovu naplnený po 14 dňoch. Následne musí byť pumpa vyprázdnená a znovu naplnená každých 60 dní.

Prialt musí byť pred podaním vizuálne skontrolovaný pre prítomnosť častíc a zmenu farby. Roztok sa nesmie použiť, ak sa pozoruje zmena farby alebo prítomnosť častíc.

Na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

EU/1/04/302/001 – 1 ml infúzny roztok.
EU/1/04/302/002 – 2 ml infúzny roztok.
EU/1/04/302/003 – 5 ml infúzny roztok.

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. februára 2005
Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. septembra 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

HWI pharma services GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Prial 25 mikrogramov/ml infúzny roztok
zikonotid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml obsahuje 25 mikrogramov zikonotidu (vo forme acetátu)
Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mikrogramov zikonotidu (vo forme acetátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Metionín, chlorid sodný, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok.

1 injekčná liekovka s objemom 20 ml
500 mikrogramov/20 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intratekálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollemndamm 150-151
14199 Berlin
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/04/302/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU

Prialt 25 µg/ml infúzny roztok
zikonotid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml obsahuje 25 mikrogramov zikonotidu (vo forme acetátu)
Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mikrogramov zikonotidu (vo forme acetátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Metionín, chlorid sodný, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok.

1 injekčná liekovka s objemom 20 ml
500 mikrogramov/20 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intratekálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollemdamm 150-151
14199 Berlin
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/04/302/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Prial 100 mikrogramov/ml infúzny roztok
zikonotid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 ml:

Každý ml obsahuje 100 mikrogramov zikonotidu (vo forme acetátu)
Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mikrogramov zikonotidu (vo forme acetátu).

2 ml:

Každý ml obsahuje 100 mikrogramov zikonotidu (vo forme acetátu)
Každá injekčná liekovka obsahuje 200 mikrogramov zikonotidu (vo forme acetátu).

5 ml:

Každý ml obsahuje 100 mikrogramov zikonotidu (vo forme acetátu)
Každá injekčná liekovka obsahuje 500 mikrogramov zikonotidu (vo forme acetátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Metionín, chlorid sodný, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok.

1 ml:

1 injekčná liekovka s objemom 1 ml
1 ml
100 mikrogramov/1 ml

2 ml:

1 injekčná liekovka s objemom 2 ml
2 ml
200 mikrogramov/2 ml

5 ml:

1 injekčná liekovka s objemom 5 ml
5 ml
500 mikrogramov/5 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intratekálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

1 ml:

EU/1/04/302/001

2 ml:

EU/1/04/302/002

5 ml:

EU/1/04/302/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Prialt 100 µg/ml infúzia
Zikonotid
Intratekálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

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. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Prialt 25 mikrogramov/ml infúzny roztok zikonotid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Prialt a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Prialt
3. Ako používať Prialt
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Prialt
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Prialt a na čo sa používa

Prialt obsahuje liečivo zikonotid, ktorý patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú analgetiká alebo 'lieky na tlmenie bolesti'. Prialt sa používa na liečbu silnej, dlhodobej bolesti u dospelých, ktorí potrebujú lieky na tlmenie bolesti intratekálne (injekciou do oblasti, ktorá obklopuje miechu a mozog).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Prialt

Prialt vám nemôže byť podaný

- ak ste alergický na zikonotid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak dostávate protinádorový liek do oblasti okolo miechy.
- ak ste sa v minulosti pokúšali o samovraždu alebo ste mali samovražedné myšlienky pri užívaní zikonotidu.

Upozornenia a opatrenia

Pacienti majú podstúpiť neuropsychiatrické vyšetrenie pred začatím, po začatí a počas intratekálneho zikonotidu a okamžite, keď sa objavia akékoľvek depresívne prejavy alebo symptómy.

Opatrovatelia majú okamžite kontaktovať lekára, ak sa u pacienta objavia príznaky potenciálne život ohrozujúceho nežiaduceho účinku.

Predtým, ako vám bude podaný Prialt, obráťte sa na svojho lekára

- V súčasnosti sú účinky dlhodobej liečby Prialtom nepredvídateľné a dosiaľ nebola vylúčená možnosť toxických účinkov na miechu. V prípade potreby dlhodobej liečby môže byť nevyhnutné sledovanie (tak ako rozhodne váš lekár).
- Ak dostávate Prialt cez pumpu, ktorá sa nosí mimo vášho tela, je dôležité, aby ste raz denne skontrolovali, či sa v mieste, kde trubica vniká do vášho tela, neobjavili akékoľvek príznaky infekcie.
- Ak v okolí trubice spozorujete príznaky infekcie, ako sú sčervenanie kože, opuch, bolesť alebo prítomnosť sekrétu, okamžite to oznámte svojmu lekárovi a vyhľadajte pomoc pre liečbu infekcií.
- Ak sa oblasť v okolí trubice stane citlivou bez príznakov infekcie, musíte čo najskôr vyhľadať pomoc u svojho lekára, keďže citlivosť môže byť skorým príznakom infekcie.
- Ak dostávate Prialt cez pumpu, ktorá sa nosí mimo vášho tela a akákoľvek časť infúznej trubice sa odpojí, musíte to ihneď oznámiť vášmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

- Ak máte ktorékoľvek z nasledovných príznakov: zvýšená teplota, bolesť hlavy, stuhnutosť šije, únava, zmätenosť, pocit nutkania na dávenie, dávenie alebo občasné záchvaty, môžu byť tieto príznakmi meningitídy (zápal mozgových blán). Ak spozorujete ktorékoľvek z hore uvedených vedľajších účinkov, musíte o nich ihneď informovať svojho lekára.
- Ak spozorujete nejakú nežiaducu zmenu vo vašom myslení, nálade alebo pamäti, prosím oznámte to vášmu lekárovi.
- Ak dostávate chemoterapiu, prosím oznámte to vášmu lekárovi.
- Môžete mať zvýšenú hladinu enzýmu nazývaného kreatínkináza vo vašej krvi a hoci to zvyčajne nespôsobuje príznaky alebo problémy, váš lekár bude pravdepodobne sledovať jeho hladinu. Okrem toho sa u vás môžu príležitostne objaviť svalové ťažkosti. Ak sa u vás objavia, okamžite to oznámte svojmu lekárovi, možno sa rozhodne ukončiť vašu liečbu Prialtom.
- Okamžite oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás po podaní liečby objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov; náhle chrčanie, problémy s dýchaním, bolesť na hrudi, opuch očných viečok, tváre alebo pier, vyrážka alebo svrbenie (predovšetkým postihujúce celé telo). Môže sa jednať o príznaky závažnej alergickej reakcie.
- U pacientov, ktorí trpia závažnou dlhodobou bolesťou, existuje vyššia pravdepodobnosť samovraždy a samovražedných pokusov ako v celkovej populácii. Prialt môže tiež vyvolať alebo zhoršiť depresiu u náchylných pacientov. Ak sa u vás objavuje depresia alebo máte depresiu v anamnéze, informujte svojho lekára predtým, ako začnete liečbu Prialtom. Ak po začatí liečby Prialtom dôjde k zhoršeniu vašej depresie alebo máte akékoľvek iné príznaky ovplyvňujúce vašu náladu, informujte svojho lekára.
- Počas liečby sa môže u vás objaviť ospalosť alebo nemusíte plne vnímať svoje okolie. Ak sa to u vás objaví, okamžite informujte svojho lekára, možno sa rozhodne ukončiť vašu liečbu Prialtom.

Deti a dospievajúci

Prialt sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich.

Iné lieky a Prialt

Ak teraz užívate, v poslednom čase ste užívali alebo mohli by ste užívať ďalšie lieky (napríklad baklofén používaný na liečbu svalových kŕčov, klonidín používaný na liečbu vysokého krvného tlaku, bupivakain používaný na lokálnu anestéziu, morfin používaný na bolesť, propofol používaný na celkovú anestéziu alebo akýkoľvek liek, ktorý sa podáva intratekálnou injekciou (injekcia do priestoru, ktorý obklopuje miechu a mozog)), povedzte to svojmu lekárovi. Je možné, že pri podaní Prialtu s určitými inými liekmi používanými na liečbu bolesti sa budete cítiť ospalý.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Prialt sa neodporúča používať počas tehotenstva a u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Bolo hlásené, že použitie Prialtu spôsobuje zmätenosť a ospalosť. Poradte so svojím lekárom predtým, ako budete viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Prialt obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na maximálnu odporúčanú intratekálnu dávku (21,6 mikrogramov za deň), t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Prialt

Vaša liečba Prialtom bude riadená lekárom skúseným v oblasti podávania liekov do miest v okolí miechy a v oblasti použitia vnútorných a vonkajších infúzných púmp.

Odporúčaná počiatočná dávka je nie viac ako 2,4 mikrogramov za deň. Váš lekár dávku Prialtu upraví veľmi pomaly podľa závažnosti vašej bolesti pridaním nie viac ako 2,4 mikrogramov/deň. Maximálna dávka je 21,6 mikrogramov/deň. Na začiatku vašej liečby môže váš lekár zvýšiť vašu dávku každý 1 až 2 dni alebo viac. Ak je to nutné, dávku možno znížiť alebo injekciu zastaviť, ak sú vedľajšie účinky príliš veľké.

Prialt sa podáva ako veľmi pomalá plynulá injekcia do oblasti obklopujúcej miechu (intratekálne použitie). Liek sa bude plynule podávať z pumpy buď zavedenej do vašej brušnej steny alebo umiestnenej vonku na vašku opasku. Váš lekár vám povie, aký typ pumpy je pre vás najvhodnejší a kedy je nutné ju opakovane dopĺňať.

Úľavu od bolesti možno dosiahnuť postupne veľmi pomalou úpravou dávky Prialtu. Ak počas používania Prialtu cítite, že je bolesť ešte stále výrazná alebo že sú vedľajšie účinky príliš veľké, poraďte sa s vaším lekárom.

Predtým, ako vám váš lekár podá Prialt, môže sa rozhodnúť pomaly prerušiť podávanie opiátov (liekov iného typu, ktoré sa používajú na liečbu bolesti) do vašej miechy a nahradiť ich alternatívnymi liekmi proti bolesti.

Ak použijete viac Prialtu, ako máte

Ak ste použili viac Prialtu ako váš lekár navrhoval, možno sa nebudete dobre cítiť kvôli príznakom ako zmätenosť, problémy s rozprávaním, ťažkosti s hľadaním slov, nadmerné trasenie, omámenosť, nadmerná ospalosť, pocit nutkania na dávenie alebo dávenie. Ak sa tak stane, ihneď informujte vášho lekára alebo vyhľadajte nemocnicu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete tieto závažné vedľajšie účinky, okamžite to musíte oznámiť svojmu lekárovi, pretože môžete potrebovať naliehavú liečbu.

- Meningitída (môže postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí) – je zápal mozgových plien a miechy zvyčajne spôsobený infekciou. Príznaky meningitídy sú bolesť hlavy, stuhnutosť šíje, neznášanlivosť svetiel, horúčka, vracanie, zmätenosť a ospalosť.
- Záchvaty (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí) – záchvaty (kŕče) sú vtedy, keď sa rýchlo a nekontrolovateľne trasie telo pacienta. Počas záchvatu sa svaly pacienta opakovane zmršťujú a uvoľňujú a pacient môže stratiť vedomie.
- Samovražedné myšlienky alebo pokus o samovraždu (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí).
- Rabdomyolýza (môže postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí) – je rozpadávanie svalových vlákien, ktoré môže viesť k poškodeniu obličiek. Príznaky rabdomyolýzy sú nezvyčajné sfarbenie moču (hnedo sfarbený), zníženie tvorby moču, svalová slabosť, bolesť svalov a citlivosť svalov.
- Kóma (môže postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí) – stav bezvedomia s ťažkým reagovaním alebo prebudením.
- Anafylaktická reakcia (frekvenciu nie je možné stanoviť z dostupných údajov) - je závažná alergická reakcia, ktorej príznakmi sú náhle chrčanie, problémy s dýchaním, bolesť na hrudi,

opuch očných viečok, tváre alebo pier, vyrážka alebo svrbenie (predovšetkým postihujúce celé telo).

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb)

Zmätenosť, závrat, zahmlené videnie, bolesť hlavy, rýchle pohyby očí vzad a vpred, strata alebo poškodenie pamäte (zábudlivosť), dávenie, nutkanie na dávenie, všeobecná slabosť a ospalosť.

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 osôb)

Znížená chuť do jedla, úzkosť alebo zhoršenie úzkosti, halucinácie, neschopnosť zaspať alebo ostať v stave spánku, nepokoj, dezorientácia, depresia alebo zhoršenie depresie, nervozita, zmeny nálady, zmeny psychického stavu (abnormálne myslenie, zmätenosť), paranoja (duševná porucha vyznačujúca sa bludnými predstavami), dráždivosť, zhoršenie zmätenosti, ťažkosti s učením, pamäťou alebo myslením, chýbajúce alebo poškodené reflexy, problémy s vyjadrením alebo porozumením slov, nezrozumiteľná reč, ťažkosti s rečou alebo strata schopnosti hovoriť, ľahostajnosť, poškodenie rovnováhy alebo koordinácie, pocit pálenia, zvýšené abnormálne vnímanie, znížená úroveň vedomia (nereagujúci alebo takmer v bezvedomí), útlm, ťažkosti s koncentráciou, problémy s čuchom, nezvyčajná alebo žiadna chuť, tras, mravenčenie, dvojité videnie, poruchy zraku, neznášanlivosť svetla, hučanie v ušiach (zvonenie v ušiach), závraty alebo pocit točenia, omámenosť alebo závraty pri státí, nízky krvný tlak, dychová nedostatočnosť, suchosť v ústach, bolesť v oblasti brucha, zhoršenie nutkania na dávenie, hnačka, zápcha, potenie, svrbenie, svalová slabosť, svalové spazmy, svalové kŕče, bolesť svalov alebo kĺbov, sťažené alebo bolestivé močenie, ťažkosti so začatím alebo kontrolou močenia, pocit nervozity, padanie, bolesť a zhoršenie bolesti, únava, pocit chladu, opúchanie tváre, nôh alebo chodidiel, bolesť na hrudníku, zmeny v chemickom zložení krvi, psychické poruchy a znížená telesná hmotnosť.

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 1 000 osôb)

Infekcia krvného obehu, delírium (pocit duševnej zmätenosti), psychotická porucha (nezvyčajné myslenie a vnímanie), poruchy myslenia, nezvyčajné sny, inkoherencia (neschopnosť porozumieť), strata vedomia, stupor (nereagovanie/ťažkosti s reagovaním), mozgová príhoda, encefalopatia (mozgová porucha), agresivita, nezvyčajný srdcový rytmus, ťažkosti s dýchaním, porucha trávenia, vyrážka, zápal svalov, bolesť chrbta, svalové záškľby, bolesť krku, akútne zlyhanie obličiek, nezvyčajné výsledky na EKG zázname, zvýšená telesná teplota, ťažkosti pri chôdzi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Prialt

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (pri teplote 2 °C – 8 °C).

Neuchováajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Chemická a fyzikálna stabilita počas použitia bola dokázaná po dobu 60 dní pri teplote 37 °C.

Z mikrobiologického hľadiska, ak sa produkt rozpustí, musí sa ihneď preniesť do infúznej pumpy. Ak sa ihneď nepoužije, doba skladovania počas používania a podmienky pred použitím sú na

zodpovednosti používateľa a obvyčajne nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, ak sa rozpustenie neuskutočnilo v kontrolovaných a schválených aseptických podmienkach.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete akúkoľvek zmenu farby alebo zákal, alebo prítomnosť tuhých častíc.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Prialt obsahuje

- Liečivo je zikonotid.
- Jeden ml roztoku obsahuje 25 mikrogramov zikonotidu (vo forme acetátu).
- Každá 20 ml injekčná liekovka obsahuje 500 mikrogramov zikonotidu (vo forme acetátu).
- Ďalšie zložky sú metionín, chlorid sodný, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

Ako vyzerá Prialt a obsah balenia

Prialt je infúzny roztok (infúzia). Roztok je číry a bezfarebný. Prialt sa dodáva v baleniach s obsahom jednej injekčnej liekovky s objemom 20 ml.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Nemecko

Výrobca:

HWI pharma services GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom

Prialt sa dodáva ako číry, bezfarebný roztok v injekčných liekovkách na jednorazové použitie. Pred podaním musí byť vizuálne skontrolovaný pre prítomnosť častíc a zmenu farby. Roztok sa nesmie použiť, ak spozorujete zmenu farby alebo prítomnosť častíc.

Na jednorazové použitie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

Keď sa vyžaduje riedenie, Prialt musí byť pred použitím zriedený asepticky injekčným roztokom 9 mg/ml chloridu sodného (0,9%) bez obsahu konzervačných prísad. Koncentrácia roztoku použitého v infúznej pumpke nesmie byť nižšia ako 5 µg/ml zikontidu vo vonkajšej pumpke a 25 µg/ml vo vnútornej pumpke.

Prísne aseptické postupy musia byť použité počas prípravy a zaobchádzania s infúznym roztokom a dopĺňania pumpy. Pacienti a zdravotníci musia byť oboznámení so zaobchádzaním s vonkajším alebo vnútorným infúznym systémom a byť si vedomí potreby ochrany pred infekciou.

Špeciálne pokyny na použitie pumpy sa musia získať od výrobcu.

Prialt sa ukázal chemicky a fyzikálne kompatibilný so Synchronmed pumpou na implantáciu a vonkajšou CADD®-mikro pumpou pri hore uvedených koncentračných hladinách. Chemická a fyzikálna stabilita počas použitia bola dokázaná po dobu 14 dní pri 37 °C v Synchronmed pumpke, keď pumpa v minulosti neprišla do styku s liekom. Počiatočná náplň preto musí byť vymenená po 14 dňoch.

Prialt bol stabilný počas 60 dní pri 37 °C v Synchronmed pumpke, keď pumpa v minulosti prišla do styku s liekom. Stabilita bola dokázaná počas 21 dní pri izbových teplotách v CADD-mikro pumpke.

Technické údaje sú uvedené len pre informáciu a nesmú obmedzovať výber poskytovateľov zdravotnej starostlivosti. Na prívod Prialtu musia byť použité CE označené pumpy ekvivalentné pumpám Synchromed a CADD-Mikro.

Pumpy v minulosti používané na prívod iných liekov musia byť pred naplnením zikonotidom vypláchnuté trikrát injekčným roztokom 9 mg/ml chloridu sodného (0,9 %) (bez konzervačných prísad). Zavedenie vzduchu do pumpového rezervoára alebo zásobníka sa musí minimalizovať, keďže kyslík môže zikonotid rozkladať.

Pred začiatkom liečby sa vnútorná pumpa musí vypláchnuť trikrát 2 ml Prialtu s koncentráciou 25 µg/ml. Koncentrácia Prialtu v predtým nepoužívanej pumpe môže byť znížená následkom adsorpcie na povrch zariadenia a/alebo zriedením vo zvyšnom priestore zariadenia. Kvôli tomuto musí byť rezervoár po prvom použití Prialtu vyprázdnený a znovu naplnený po 14 dňoch. Následne musí byť pumpa vyprázdnená a znovu naplnená každých 60 dní.

Písomná informácia pre používateľa

Prialt 100 mikrogramov/ml infúzny roztok zikonotid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Prialt a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Prialt
3. Ako používať Prialt
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Prialt
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Prialt a na čo sa používa

Prialt obsahuje liečivo zikonotid, ktorý patrí do skupiny liekov, ktoré sa nazývajú analgetiká alebo 'lieky na tlmenie bolesti'. Prialt sa používa na liečbu silnej, dlhodobej bolesti u dospelých, ktorí potrebujú lieky na tlmenie bolesti intratekálne (injekciou do oblasti, ktorá obklopuje miechu a mozog).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Prialt

Prialt vám nemôže byť podaný

- ak ste alergický na zikonotid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak dostávate protinádorový liek do oblasti okolo miechy.
- ak ste sa v minulosti pokúšali o samovraždu alebo ste mali samovražedné myšlienky pri užívaní zikonotidu.

Upozornenia a opatrenia

Pacienti majú podstúpiť neuropsychiatrické vyšetrenie pred začatím, po začatí a počas intratekálneho zikonotidu a okamžite, keď sa objavia akékoľvek depresívne prejavy alebo symptómy.

Opatrovatelia majú okamžite kontaktovať lekára, ak sa u pacienta objavia príznaky potenciálne život ohrozujúceho nežiaduceho účinku.

Predtým, ako vám bude podaný Prialt, obráťte sa na svojho lekára

- V súčasnosti sú účinky dlhodobej liečby Prialtom nepredvídateľné a dosiaľ nebola vylúčená možnosť toxických účinkov na miechu. V prípade potreby dlhodobej liečby môže byť nevyhnutné sledovanie (tak ako rozhodne váš lekár).
- Ak dostávate Prialt cez pumpu, ktorá sa nosí mimo vášho tela, je dôležité, aby ste raz denne skontrolovali, či sa v mieste, kde trubica vniká do vášho tela, neobjavili akékoľvek príznaky infekcie.
- Ak v okolí trubice spozorujete príznaky infekcie, ako sú sčervenanie kože, opuch, bolesť alebo prítomnosť sekrétu, okamžite to oznámte svojmu lekárovi a vyhľadajte pomoc pre liečbu infekcií.
- Ak sa oblasť v okolí trubice stane citlivou bez príznakov infekcie, musíte čo najskôr vyhľadať pomoc u svojho lekára, keďže citlivosť môže byť skorým príznakom infekcie.
- Ak dostávate Prialt cez pumpu, ktorá sa nosí mimo vášho tela a akákoľvek časť infúznej trubice sa odpojí, musíte to ihneď oznámiť vášmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

- Ak máte ktorékoľvek z nasledovných príznakov: zvýšená teplota, bolesť hlavy, stuhnutosť šije, únava, zmätenosť, pocit nutkania na dávenie, dávenie alebo občasné záchvaty, môžu byť tieto príznakmi meningitídy (zápal mozgových blán). Ak spozorujete ktorékoľvek z hore uvedených vedľajších účinkov, musíte o nich ihneď informovať svojho lekára.
- Ak spozorujete nejakú nežiaducu zmenu vo vašom myslení, nálade alebo pamäti, prosím oznámte to vášmu lekárovi.
- Ak dostávate chemoterapiu, prosím oznámte to vášmu lekárovi.
- Môžete mať zvýšenú hladinu enzýmu nazývaného kreatínkináza vo vašej krvi a hoci to zvyčajne nespôsobuje príznaky alebo problémy, váš lekár bude pravdepodobne sledovať jeho hladinu. Okrem toho sa u vás môžu príležitostne objaviť svalové ťažkosti. Ak sa u vás objavia, okamžite to oznámte svojmu lekárovi, možno sa rozhodne ukončiť vašu liečbu Prialtom.
- Okamžite oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás po podaní liečby objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov; náhle chrčanie, problémy s dýchaním, bolesť na hrudi, opuch očných viečok, tváre alebo pier, vyrážka alebo svrbenie (predovšetkým postihujúce celé telo). Môže sa jednať o príznaky závažnej alergickej reakcie.
- U pacientov, ktorí trpia závažnou dlhodobou bolesťou, existuje vyššia pravdepodobnosť samovraždy a samovražedných pokusov ako v celkovej populácii. Prialt môže tiež vyvolať alebo zhoršiť depresiu u náchylných pacientov. Ak sa u vás objavuje depresia alebo máte depresiu v anamnéze, informujte svojho lekára predtým, ako začnete liečbu Prialtom. Ak po začatí liečby Prialtom dôjde k zhoršeniu vašej depresie alebo máte akékoľvek iné príznaky ovplyvňujúce vašu náladu, informujte svojho lekára.
- Počas liečby sa môže u vás objaviť ospalosť alebo nemusíte plne vnímať svoje okolie. Ak sa to u vás objaví, okamžite informujte svojho lekára, možno sa rozhodne ukončiť vašu liečbu Prialtom.

Deti a dospievajúci

Prialt sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich.

Iné lieky a Prialt

Ak teraz užívate, v poslednom čase ste užívali alebo mohli by ste užívať ďalšie lieky (napríklad baklofén používaný na liečbu svalových kŕčov, klonidín používaný na liečbu vysokého krvného tlaku, bupivakain používaný na lokálnu anestéziu, morfin používaný na bolesť, propofol používaný na celkovú anestéziu alebo akýkoľvek liek, ktorý sa podáva intratekálnou injekciou (injekcia do priestoru, ktorý obklopuje miechu a mozog)), povedzte to svojmu lekárovi. Je možné, že pri podaní Prialtu s určitými inými liekmi používanými na liečbu bolesti sa budete cítiť ospalý.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Prialt sa neodporúča používať počas tehotenstva a u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Bolo hlásené, že použitie Prialtu spôsobuje zmätenosť a ospalosť. Poradte so svojím lekárom predtým, ako budete viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Prialt obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na maximálnu odporúčanú intratekálnu dávku (21,6 mikrogramov za deň), t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Prialt

Vaša liečba Prialtom bude riadená lekárom skúseným v oblasti podávania liekov do miest v okolí miechy a v oblasti použitia vnútorných a vonkajších infúzných púmp.

Odporúčaná počiatočná dávka je nie viac ako 2,4 mikrogramov za deň. Váš lekár dávku Prialtu upraví veľmi pomaly podľa závažnosti vašej bolesti pridaním nie viac ako 2,4 mikrogramov/deň. Maximálna dávka je 21,6 mikrogramov/deň. Na začiatku vašej liečby môže váš lekár zvýšiť vašu dávku každý 1 až 2 dni alebo viac. Ak je to nutné, dávku možno znížiť alebo injekciu zastaviť, ak sú vedľajšie účinky príliš veľké.

Prialt sa podáva ako veľmi pomalá plynulá injekcia do oblasti obklopujúcej miechu (intratekálne použitie). Liek sa bude plynule podávať z pumpy buď zavedenej do vašej brušnej steny alebo umiestnenej vonku na vačku opasku. Váš lekár vám povie, aký typ pumpy je pre vás najvhodnejší a kedy je nutné ju opakovane dopĺňať.

Úľavu od bolesti možno dosiahnuť postupne veľmi pomalou úpravou dávky Prialtu. Ak počas používania Prialtu cítite, že je bolesť ešte stále výrazná alebo že sú vedľajšie účinky príliš veľké, poraďte sa s vaším lekárom.

Predtým, ako vám váš lekár podá Prialt, môže sa rozhodnúť pomaly prerušiť podávanie opiátov (liekov iného typu, ktoré sa používajú na liečbu bolesti) do vašej miechy a nahradiť ich alternatívnymi liekmi proti bolesti.

Ak použijete viac Prialtu, ako máte

Ak ste použili viac Prialtu ako váš lekár navrhoval, možno sa nebudete dobre cítiť kvôli príznakom, ako zmätenosť, problémy s rozprávaním, ťažkosti s hľadaním slov, nadmerné trasenie, omámenosť, nadmerná ospalosť, pocit nutkania na dávenie alebo dávenie. Ak sa tak stane, ihneď informujte vášho lekára alebo vyhľadajte nemocnicu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak spozorujete tieto závažné vedľajšie účinky, okamžite to musíte oznámiť svojmu lekárovi, pretože môžete potrebovať naliehavú liečbu.

- Meningitída (môže postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí) – je zápal mozgových plien a miechy zvyčajne spôsobený infekciou. Príznaky meningitídy sú bolesť hlavy, stuhnutosť šíje, neznášanlivosť svetiel, horúčka, vracanie, zmätenosť a ospalosť.
- Záchvaty (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí) – záchvaty (kŕče) sú vtedy, keď sa rýchlo a nekontrolovateľne trasie telo pacienta. Počas záchvatu sa svaly pacienta opakovane zmršťujú a uvoľňujú a pacient môže stratiť vedomie.
- Samovražedné myšlienky alebo pokus o samovraždu (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí).
- Rabdomyolýza (môže postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí) – je rozpadávanie svalových vlákien, ktoré môže viesť k poškodeniu obličiek. Príznaky rabdomyolýzy sú nezvyčajné sfarbenie moču (hnedo sfarbený), zníženie tvorby moču, svalová slabosť, bolesť svalov a citlivosť svalov.
- Kóma (môže postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí) – stav bezvedomia s ťažkým reagovaním alebo prebudením.
- Anafylaktická reakcia (frekvenciu nie je možné stanoviť z dostupných údajov) – je závažná alergická reakcia, ktorej príznakmi sú náhle chrčanie, problémy s dýchaním, bolesť na hrudi,

opuch očných viečok, tváre alebo pier, vyrážka alebo svrbenie (predovšetkým postihujúce celé telo).

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb)

Zmätenosť, závrat, zahmlené videnie, bolesť hlavy, rýchle pohyby očí vzad a vpred, strata alebo poškodenie pamäte (zábudlivosť), dávenie, nutkanie na dávenie, všeobecná slabosť a ospalosť.

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 osôb)

Znížená chuť do jedla, úzkosť alebo zhoršenie úzkosti, halucinácie, neschopnosť zaspať alebo ostať v stave spánku, nepokoj, dezorientácia, depresia alebo zhoršenie depresie, nervozita, zmeny nálady, zmeny psychického stavu (abnormálne myslenie, zmätenosť), paranoja (duševná porucha vyznačujúca sa bludnými predstavami), dráždivosť, zhoršenie zmätenosti, ťažkosti s učením, pamäťou alebo myslením, chýbajúce alebo poškodené reflexy, problémy s vyjadrením alebo porozumením slov, nezrozumiteľná reč, ťažkosti s rečou alebo strata schopnosti hovoriť, ľahostajnosť, poškodenie rovnováhy alebo koordinácie, pocit pálenia, zvýšené abnormálne vnímanie, znížená úroveň vedomia (nereagujúci alebo takmer v bezvedomí), útlm, ťažkosti s koncentráciou, problémy s čuchom, nezvyčajná alebo žiadna chuť, tras, mravenčenie, dvojité videnie, poruchy zraku, neznášanlivosť svetla, hučanie v ušiach (zvonenie v ušiach), závraty alebo pocit točenia, omámenosť alebo závraty pri státí, nízky krvný tlak, dychová nedostatočnosť, suchosť v ústach, bolesť v oblasti brucha, zhoršenie nutkania na dávenie, hnačka, zápcha, potenie, svrbenie, svalová slabosť, svalové spazmy, svalové kŕče, bolesť svalov alebo kĺbov, sťažené alebo bolestivé močenie, ťažkosti so začatím alebo kontrolou močenia, pocit nervozity, padanie, bolesť a zhoršenie bolesti, únava, pocit chladu, opúchanie tváre, nôh alebo chodidiel, bolesť na hrudníku, zmeny v chemickom zložení krvi, psychické poruchy a znížená telesná hmotnosť.

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 1 000 osôb)

Infekcia krvného obehu, delírium (pocit duševnej zmätenosti), psychotická porucha (nezvyčajné myslenie a vnímanie), poruchy myslenia, nezvyčajné sny, inkoherencia (neschopnosť porozumieť), strata vedomia, stupor (nereagovanie/ťažkosti s reagovaním), mozgová príhoda, encefalopatia (mozgová porucha), agresivita, nezvyčajný srdcový rytmus, ťažkosti s dýchaním, porucha trávenia, vyrážka, zápal svalov, bolesť chrbta, svalové záškľby, bolesť krku, akútne zlyhanie obličiek, nezvyčajné výsledky na EKG zázname, zvýšená telesná teplota, ťažkosti pri chôdzi.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Prialt

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (pri teplote 2 °C – 8 °C).

Neuchováajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Chemická a fyzikálna stabilita počas použitia bola dokázaná po dobu 60 dní pri teplote 37 °C.

Z mikrobiologického hľadiska, ak sa produkt rozpustí, musí sa ihneď preniesť do infúznej pumpy. Ak sa ihneď nepoužije, doba skladovania počas používania a podmienky pred použitím sú na

zodpovednosti používateľa a obyčajne nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, ak sa rozpustenie neuskutočnilo v kontrolovaných a schválených aseptických podmienkach.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete akúkoľvek zmenu farby alebo zákal, alebo prítomnosť tuhých častíc.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Prialt obsahuje

- Liečivo je zikonotid.
- Jeden ml roztoku obsahuje 100 mikrogramov zikonotidu (vo forme acetátu).
- Každá 1 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mikrogramov zikonotidu; každá 2 ml injekčná liekovka obsahuje 200 mikrogramov zikonotidu; každá 5 ml injekčná liekovka obsahuje 500 mikrogramov zikonotidu.
- Ďalšie zložky (pomocné látky) sú metionín, chlorid sodný, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

Ako vyzerá Prialt a obsah balenia

Prialt je infúzny roztok (infúzia). Roztok je číry a bezfarebný. Prialt sa dodáva v baleniach s obsahom jednej injekčnej liekovky s objemom 1 ml, 2 ml alebo 5 ml. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Nemecko

Výrobca:

HWI pharma services GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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)

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)

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)

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)

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)

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom

Prialt sa dodáva ako číry, bezfarebný roztok v injekčných liekovkách na jednorazové použitie. Pred podaním musí byť vizuálne skontrolovaný pre prítomnosť častíc a zmenu farby. Roztok sa nesmie použiť, ak spozorujete zmenu farby alebo prítomnosť častíc.

Na jednorazové použitie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

Keď sa vyžaduje riedenie, Prialt musí byť pred použitím zriedený asepticky injekčným roztokom 9 mg/ml chloridu sodného (0,9%) bez obsahu konzervačných prísad. Koncentrácia roztoku použitého v infúznej pumpe nesmie byť nižšia ako 5 µg/ml zikontidu vo vonkajšej pumpe a 25 µg/ml vo vnútornej pumpe.

Prísne aseptické postupy musia byť použité počas prípravy a zaobchádzania s infúznym roztokom a dopĺňania pumpy. Pacienti a zdravotníci musia byť oboznámení so zaobchádzaním s vonkajším alebo vnútorným infúznym systémom a byť si vedomí potreby ochrany pred infekciou.

Špeciálne pokyny na použitie pumpy sa musia získať od výrobcu.

Prialt sa ukázal chemicky a fyzikálne kompatibilný so Synchromed pumpou na implantáciu a vonkajšou CADD-mikro pumpou pri hore uvedených koncentračných hladinách. Chemická a fyzikálna stabilita počas použitia bola dokázaná po dobu 14 dní pri 37 °C v Synchromed pumpe, keď pumpa v minulosti neprišla do styku s liekom. Počiatočná náplň preto musí byť vymenená po 14 dňoch.

Prialt bol stabilný počas 60 dní pri 37 °C v Synchromed pumpe, keď pumpa v minulosti prišla do styku s liekom. Stabilita bola dokázaná počas 21 dní pri izbových teplotách v CADD-mikro pumpe.

Technické údaje sú uvedené len pre informáciu a nesmú obmedzovať výber poskytovateľov zdravotnej starostlivosti. Na prívod Prialtu musia byť použité CE označené pumpy ekvivalentné pumpám Synchromed a CADD-Mikro.

Pumpy v minulosti používané na prívod iných liekov musia byť pred naplnením zikonotidom vypláchnuté trikrát injekčným roztokom 9 mg/ml chloridu sodného (0,9 %) (bez konzervačných prísad). Zavedenie vzduchu do pumpového rezervoára alebo zásobníka sa musí minimalizovať, keďže kyslík môže zikonotid rozkladať.

Pred začiatkom liečby sa vnútorná pumpa musí vypláchnuť trikrát 2 ml Prialtu s koncentráciou 25 µg/ml. Koncentrácia Prialtu v predtým nepoužívanej pumpe môže byť znížená následkom adsorpcie na povrch zariadenia a/alebo zriedením vo zvyšnom priestore zariadenia. Kvôli tomuto musí byť rezervoár po prvom použití Prialtu vyprázdnený a znovu naplnený po 14 dňoch. Následne musí byť pumpa vyprázdnená a znovu naplnená každých 60 dní.