

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Prialt 25 mikrogramov/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 25 µg zikonotida (v obliki acetata).

Ena 20 ml viala vsebuje 500 µg zikonotida (v obliki acetata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za infundiranje (infuzija).

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Prialt je indicirano za zdravljenje hude, kronične bolečine pri odraslih, ki potrebujejo intratekalno (IT) analgezijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zikonotidom naj izvajajo le zdravniki, ki imajo izkušnje z intratekalnim (IT) načinom aplikacije zdravila.

Bolniki morajo pred začetkom intratekalnega zdravljenja z zikonotidom, med njim in po njem ter takoj ob pojavu kakršnih koli znakov ali simptomov depresije opraviti nevropsihiatrični pregled (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.8 in 5.1).

Odmerjanje

Začetek odmerjanja

Začetni odmerek zikonotida *ne sme biti večji od* 2,4 µg/dan in ga je treba titrirati za vsakega bolnika posebej glede na analgetični učinek ter neželene učinke.

Titracija odmerka

Pri vsaki titraciji odmerka je treba oceniti potrebe po odmerjanju in za doseganje novega odmerka ustrezno prilagoditi hitrost pretoka infuzijske črpalke.

Titracijo pri bolnikih je mogoče izvesti z zvečevanjem odmerka v korakih po $\leq 2,4$ µg/dan, do največjega odmerka 21,6 µg/dan. Najkrajši interval med posameznimi zvečanji odmerka je 24 ur; iz varnostnih razlogov je priporočeni interval 48 ur ali več. Največji dnevni odmerek je 21,6 µg/dan (0,9 µg/uro).

Mediani odmerek, na katerega se bolniki odzovejo, je približno 6,0 µg/dan. V kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom, je približno 75 % odzivnih bolnikov potrebovalo $\leq 9,6$ µg/dan. Z vidika

omejevanja pojava resnih neželenih učinkov pa poročila iz klinične prakse kažejo, da je pri odzivnih bolnikih morda potreben manjši dnevni odmerek, približno 3,0-4,5 µg/dan ali manj.

Prilagodite odmerek intratekalnega zikonotida glede na intenzivnost bolečine, bolnikov odziv na zdravljenje in pojav neželenih učinkov.

Splošno obvladovanje neželenih učinkov

Za obvladovanje neželenih učinkov se po potrebi odmerek lahko poljubno zmanjša (vključno s prekinitvijo infuzije).

Pravilo glede ukinitve

Zdravljenje je treba ukiniti v primeru neučinkovitosti ali premajhne učinkovitosti, ki je opredeljena kot zmanjšanje bolečine za manj kot 20 % pri največjem odmerku, ki ga bolnik prenaša. Zdravnik mora razmerje med koristjo in tveganjem vselej pretehtati na individualni osnovi.

Okvara ledvic

Na bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo študije niso bile opravljene. Zaradi tega je ob uporabi zikonotida pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo potrebna posebna previdnost.

Okvara jeter

Na bolnikih z okvarjeno jetrno funkcijo študije niso bile opravljene. Zaradi tega je ob uporabi zikonotida pri bolnikih z okvarjeno jetrno funkcijo potrebna posebna previdnost.

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna. Treba pa je upoštevati, da je ledvična in/ali jetrna insuficienca pogostejša pri bolnikih, starih 65 let ali več.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zikonotida pri otrocih, starih 0 do 18 let, nista bili dokazani.

Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Intratekalna uporaba.

Zikonotid moramo dajati kot neprekinjeno infuzijo po intratekalnem katetru in pri tem uporabljati zunanjo ali notranjo implantirano mehansko infuzijsko črpalko, ki lahko oddaja natančen infuzijski volumen. Ker je nevarnost meningitisa zaradi dolgotrajne katetrizacije intratekalnega prostora večja pri infuzijskem sistemu z zunanjim katetrom, so za dolgotrajno dajanje zikonotida priporočljivi notranji sistemi (glejte poglavje 4.4). Sistem z zunanjim katetrom smemo uporabiti le, kadar notranjega sistema ni mogoče implantirati.

Kadar so potrebni majhni odmerki zikonotida, na primer pri uvajanju titriranja, moramo zikonotid pred uporabo razredčiti z 9 mg/ml (9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Kombinacija z intratekalno obliko kemoterapije (glejte poglavje 4.5).

Anamneza psihoze v povezavi z zikonotidom.

Anamneza poskusa samomora ali razmišljanja o samomoru pri uporabi zikonotida (glejte poglavje 4.2, 4.4 in 4.8).

Okužba na mestu injiciranja za mikroinfuzijo, neobvladana nagnjenost h krvavitvam in obstrukcija spinalnega kanala, ki ovira kroženje cerebrospinalnega likvorja (cerebrospinal fluid – CSF).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki morajo pred začetkom intratekalnega zdravljenja z zikonotidom, med njim in po njem ter takoj ob pojavu kakršnih koli znakov ali simptomov depresije opraviti nevropsihiatrični pregled (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.8).

Skrbniki se morajo takoj obrniti na zdravnika, če se pri bolniku pojavijo simptomi neželenega učinka, ki bi lahko bil življenje ogrožajoč.

Dolgoročna uporaba

Čeprav so bile z zikonotidom opravljene dolgoročne odprte klinične študije učinkovitosti in varnosti, kontrolirane študije, ki bi bile daljše od 3 tednov, niso bile izvedene (glejte poglavje 5.1).

Možni lokalni toksični učinki na podaljšano hrbtnjačo po dolgoročni uporabi niso bili izključeni, predklinični podatki te vrste so omejeni (glejte poglavje 5.3). Zaradi tega je ob dolgoročni uporabi potrebna previdnost.

Nevarnost okužbe

Intratekalni (IT) način aplikacije zdravil predstavlja tveganje za potencialno resne okužbe, kot je meningitis, ki so lahko življenje ogrožajoče. Meningitis, do katerega pride zaradi vstopa mikroorganizmov preko katetra ali nenamerne kontaminacije infuzijskega sistema, je poznana komplikacija intratekalnega načina aplikacije zdravil, zlasti ob uporabi eksternih katetrskih sistemov.

Bolniki in zdravniki morajo biti pozorni na tipične simptome in znake meningitisa.

Optimalno mesto za intratekalno uvedbo katetra ni bilo določeno. Namestitev konice katetra v nižjem predelu, na primer na nivoju ledvenega dela, lahko zmanjša pogostost z zikonotidom povezanih nevroloških neželenih učinkov. Zaradi tega je potrebno skrbno izbrati mesto uvedbe katetra, da bi zdravilu omogočili ustrezen dostop do spinalnih nociceptivnih segmentov ob hkratni minimalni koncentraciji zdravila v možganskih predelih.

Le malo bolnikov je prejelo sistemsko obliko kemoterapije in IT zikonotid. Kadar je zikonotid apliciran bolnikom, ki prejema sistemsko kemoterapijo, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Zvišanje kreatin kinaze

Zvišanje kreatin kinaze, ki je običajno asimptomatsko, je med bolniki, ki prejema IT zikonotid, pogosto. Progresivno višanje kreatin kinaze je občasno. Vseeno je kreatin kinazo priporočljivo spremljati. V primeru progresivnega povečanja ali klinično signifikantnega povečanja v povezavi s klinično sliko miopatije ali rhabdomiolize je potrebno razmisliti o ukinitvi zikonotida.

Preobčutljivostne reakcije

Tekom kliničnih študij z zikonotidom niso opazili preobčutljivostnih reakcij (vključno z anafilakso), imunogenost IT apliciranega zikonotida pa se zdi nizka. Kljub temu ni mogoče izključiti možnosti nastanka resnih alergijskih reakcij in pojavila so se spontana poročila o anafilaktičnih reakcijah.

Kognitivni in nevropsihiatrični neželeni učinki

Kognitivni in nevropsihiatrični neželeni učinki, zlasti zmedenost, so pri bolnikih, zdravljenih z zikonotidom, pogosti. Kognitivne motnje se navadno pojavljajo po nekaj tednih zdravljenja. Pri bolnikih, zdravljenih z zikonotidom, so opazili tudi epizode akutnih psihiatričnih motenj kot so halucinacije, paranoidne reakcije, sovražnost, agresivnost, delirij, psihoze in manične reakcije. Če se razvijejo znaki ali simptomi poslabšanja kognitivnih sposobnosti ali nevropsihiatrični neželeni učinki, je potrebno odmerek zikonotida zmanjšati ali z uporabo zdravila prenehati, vendar je potrebno upoštevati tudi druge vzroke, ki k motnji lahko prispevajo. Učinek zikonotida na kognitivne sposobnosti je običajno reverzibilen (stanje se popravi v 1 do 4 tednih), v posameznih primerih pa se lahko obdrži. Priporočljivo je, da imajo bolniki pred začetkom intratekalnega zdravljenja z zikonotidom in po njem nevropsihiatrični pregled.

Pri bolnikih z močno kronično bolečino sta samomor in poskus samomora pogostejša kot v splošni populaciji. Zikonotid lahko pri občutljivih bolnikih povzroči ali poglobi depresijo s tveganjem za samomor. Pri bolnikih, ki imajo pred začetkom zdravljenja v anamnezi dogodke, povezane s samomorom, je znano večje tveganje za samomorilne misli ali vedenje, zato jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba naročiti, naj se posvetujejo z zdravnikom, če se pojavijo znaki samomorilnih misli ali vedenja. Bolniki, ki imajo v anamnezi poskus samomora pri uporabi zikonotida, zikonotida ne smejo več prejeti. Zikonotid je kontraindiciran pri bolnikih s poskusom samomora ali samomorilnimi mislimi pri uporabi zikonotida v anamnezi (glejte poglavje 4.3).

Depresija centralnega živčnega sistema (CŽS)

Bolniki so ob prejetju zikonotida izkazovali zmanjšano stopnjo zavesti. Bolnik običajno ostane pri zavesti in dihanje ni zavirano. Dogodek lahko mine sam od sebe, toda dokler se bolnik ne povrne v normalno stanje, je potrebno apliciranje zdravila prekiniti. Ponovna uvedba zikonotida pri teh bolnikih ni priporočljiva. Prav tako je potrebno razmisliti o ukinitvi sočasne uporabe zdravil z zaviralnim učinkom na CŽS, ker lahko pripomorejo k zmanjšani stopnji budnosti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Specifične klinične študije o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili za zikonotid niso bile opravljene. Zaradi nizkih plazemskih koncentracij zikonotida, zaradi presnavljanja preko povsod navzočih peptidaz in zaradi relativno nizke vezave na plazemske beljakovine (glejte poglavje 5.2) metabolično osnovane interakcije ali interakcije tipa izpodrivanja vezave na plazemske beljakovine med zikonotidom in drugimi zdravili niso verjetne.

Podatkov o interakcijah med IT zikonotidom in IT kemoterapevtiki ni. Zikonotid je v kombinaciji z IT kemoterapevtiki kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Le malo bolnikov je prejelo sistemsko kemoterapijo in IT zikonotid. Kadar je zikonotid apliciran bolnikom, ki prejema sistemsko kemoterapijo, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4.).

Ni pričakovano, da bi zdravila, ki vplivajo na specifične peptidaze/proteaze, vplivale na raven zikonotida v plazmi. Na osnovi zelo omejenih kliničnih študij tako ACE zaviralci (npr. benazepril, lizinopril in moeksipril) kot tudi zaviralci HIV proteaze (npr. ritonavir, sakvinavir, indinavir) ne izkazujejo jasnega učinka na plazemsko raven zikonotida.

Zikonotid se ne veže na opiatne receptorje. Ob prenehanju uporabe opiatov ob uvedbi zdravljenja z zikonotidom je potrebno opiate ukinjati postopoma. Pri bolnikih, ki prenehajo dobivati opiate intratekalno, je potrebno intratekalni infuzijski odmerek opiatov zmanjševati postopoma tekom več tednov in jih zamenjati s farmakološko ekvivalentnim odmerkom peroralnih opiatov. IT zikonotid je možno dodajati ustaljenim odmerkom IT morfina (glejte poglavje 5.1), vendar pa to zahteva posebno pozornost, saj so v študiji 202 kljub nizkemu odmerku zikonotida opazili visok odstotek neželenih nevropsihiatričnih reakcij, nekatere od teh so bile resne (zmedenost/nenormalno razmišljanje, paranoidne reakcije in halucinacije in nenormalna hoja). Ob dodajanju IT zikonotida IT morfinu so zabeležili tudi pojave bruhanja, anoreksije in perifernega edema. Boljše prenašanje se doseže z

dodajanjem IT morfina ustaljenim odmerkom IT zikonotida (poročajo o pojavu pruritusa) (glejte poglavje 5.1).

Ob sočasni aplikaciji zikonotida in sistemsko apliciranega baklofena, klonidina, bupivakaina ali propofola je bila pri bolnikih pogosteje opažena zaspanost, zato zaenkrat njihova sočasna uporaba ni priporočljiva.

Glede sočasne uporabe delnih opioidnih agonistov (npr. buprenorfina) in zikonotida ni razpoložljivih podatkov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi zikonotida pri nosečnicah ni ali pa so omejeni.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zikonotida ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se zikonotid/presnovki izločajo v materino mleko.

Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Prialt, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Pri ljudeh posebnih študij z zikonotidom za oceno učinkov na plodnost niso opravili. V študiji plodnosti samcev in samic pri podganah niso opazili učinkov na samce, pri samicah pa so opazili zmanjšanje rumenih telesc, ugnezditenih mest in števila živih zarodkov (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Prialt ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zikonotid lahko povzroči zmedenost, zaspanost in druge nevrološke neželene učinke, zaradi tega je potrebno bolnike poučiti, da v primeru prizadetosti med zdravljenjem ne smejo voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost uporabe zikonotida, apliciranega v obliki kontinuirane intratekalne infuzije, je bila ovrednotena pri preko 1.400 bolnikih, ki so sodelovali v kliničnih študijah o akutni in kronični bolečini. Razpon trajanja zdravljenja je segal od enourne bolusne infuzije do kontinuirane aplikacije v trajanju več kot 6 let. Mediano trajanje zdravljenja je znašalo 43 dni. Infuzijski odmerek je znašal od 0,03 do 912 µg/dan, mediani končni odmerek je znašal 7,2 µg/dan.

V kliničnih študijah je 88 % bolnikov izkazalo neželene učinke. Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali pri dolgoročnih kliničnih študijah, so bili omotičnost (42 %), slabost (30 %), nistagmus (23 %), zmedenost (25 %), nenormalna drža (16 %), motnje spomina (13 %), zamegljen vid

(14 %), glavobol (12 %), astenija (13 %), bruhanje (11 %) in zaspanost (10 %). Večina neželenih učinkov je bila blagih do zmernih in so sčasoma izzveneli.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Če ni drugače navedeno, preglednica kaže pogostnost pojavljanja neželenih učinkov, o katerih so poročali v kliničnih študijah o intratekalni uporabi zikonotida (kratkotrajna in dolgotrajna izpostavljenost). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči pogostnosti.

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni			sepsa, meningitis	
Bolezni imunskega sistema				anafilaktična reakcija ^a
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšanje apetita, anoreksija		
Psihiatrične motnje	zmedenost	anksioznost, slušne halucinacije, nespečnost, vznemirjenost, dezorientacija, halucinacije, vidne halucinacije, depresija, paranoja, razdražljivost, poslabšanje depresije, nervoza, čustvena labilnost, spremembe mentalnega statusa, poslabšanje anksioznosti, poslabšanje zmedenosti	delirij, psihotične motnje, razmišljanje o samomoru, poizkus samomora, blokada mišljenja, nenormalne sanje, agresivnost	

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni živčevja	omotica, nistagmus, motnje spomina, glavobol, zaspanost	dizartrija, izguba spomina, motnje okušanja, tremor, motnje ravnotežja, ataksija, afazija, pekoči občutki, sedacija, parestezije, hipestezija, motnje pozornosti, motnje govora, arefleksija, nenormalna koordinacija, posturalna omotica, kognitivne motnje, hiperestezija, hiporefleksija, izguba sposobnosti okušanja, stanje zmanjšane zavesti, disestezija, motnje voja, poslabšanje mentalnih sposobnosti	inkoherenca, izguba zavesti, koma, stupor, konvulzije, cerebrovaskularni dogodek, encefalopatija	
Očesne bolezni	zamegljen vid	diplopija, motnje vida, fotofobija		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vtoglavica, zvonjenje v ušesih		
Srčne bolezni			atrijska fibrilacija	
Žilne bolezni		ortostatska hipotenzija, hipotenzija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja	dihalna stiska	
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje	driska, suha usta, zaprtje, poslabšanje navzee, bolečina v zgornjem delu trebuha	dispepsija	
Bolezni kože in podkožja		srbenje, zvečano znojenje	izpuščaj	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v udih, bolečine v mišicah, mišični spazmi, mišični krči, mišična šibkost, bolečine v sklepih, periferno otekanje	rabdomioliza, miozitis, bolečine v hrbtu, trzanje mišic, bolečine v vratu	
Bolezni sečil		retencija urina, težave ob začetku uriniranja, dizurija, urinska inkontinenca	akutna odpoved ledvic	

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	nenormalna drža, astenija	utrujenost, pireksija, letargija, periferni edemi, rigor, padanje, bolečina v prsih, občutek mraza, bolečine, občutek živčnosti, izbruh bolečine	težave pri hoji	
Preiskave		zvišana kreatin-fosfokinaza v krvi, zmanjšanje telesne mase	nenormalen elektrokardiogram, zvišana aspartat-aminotransferaza, zvišana kreatin-fosfokinaza MM v krvi, zvišana telesna temperatura	

a. iz spontanah poročil

Opis izbranih neželenih učinkov

Meningitis

Intratekalna uporaba zdravil predstavlja tveganje za potencialno resne okužbe, kot je meningitis, ki so lahko življenje ogrožajoče. Bolniki in zdravniki morajo biti pozorni na tipične simptome in znake meningitisa (glejte poglavje 4.4).

Zvišanje kreatin fosfokinaze

Zvišanje kreatin fosfokinaze je bilo navadno asimptomatsko. Spremljanje kreatin fosfokinaze je priporočljivo. V primeru progresivnega zvišanja ali klinično pomembnega zvišanja v povezavi s klinično sliko miopatije ali rabdomiolize je treba razmisliti o ukinitvi zikonotida (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki na CZS

Kognitivni in nevropsihiatrični neželeni učinki so pri bolnikih, zdravljenih z zikonotidom, pogosti. Kognitivne motnje se običajno pojavljajo po nekaj tednih zdravljenja. Pri bolnikih, zdravljenih z zikonotidom, so opazili tudi epizode akutnih psihiatričnih motenj, kot so halucinacije, paranoidne reakcije, sovražnost, agresivnost, delirij, psihoze in manične reakcije. Če se razvijejo znaki ali simptomi kognitivnih okvar ali nevropsihiatrični neželeni učinki, je treba odmere zikonotida zmanjšati ali z uporabo zdravila prenehati, vendar je treba upoštevati tudi druge vzroke, ki k motnji lahko prispevajo. Učinki zikonotida na kognitivne sposobnosti so značilno reverzibilni v 1-4 tednih po ukinitvi zdravila, v nekaterih primerih pa lahko vztrajajo.

Na podlagi razpoložljivih podatkov pri uporabi zikonotida ni mogoče izključiti zvečanega tveganja za samomor. Zdravilo Prialt je kontraindicirano pri bolnikih s poskusom samomora ali samomorilnimi mislimi pri uporabi zikonotida v anamnezi (glejte poglavje 4.3). Priporočljivo je, da bolniki pred začetkom intratekalnega zdravljenja z zikonotidom in po njem opravijo nevropsihiatrični pregled (glejte poglavje 4.2 in 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Opravljene so bile študije, pri katerih je bilo zdravilo z intravensko infuzijo aplicirano zdravim prostovoljcem moškega spola, ki so prejeli zikonotid v odmerkih do 70.000 µg/dan, kar pomeni 3.200-kratni največji priporočeni odmerek za intratekalno infuzijo. Pri skoraj vseh osebah, ki so prejele visok intravenski odmerek zikonotida, so opazili posturalno hipotenzijo.

Največji priporočeni intratekalni odmerek znaša 21,6 µg/dan. Največji predvideni intratekalni odmerek zikonotida v kliničnih študijah je znašal 912 µg/dan in je bil dosežen s postopnim večanjem odmerka tekom 7 dni.

Simptomi

V eni od kliničnih študij je bolnik moškega spola, obolel za rakom, nenamerno v 24 urah intratekalno prejel 744 µg zikonotida (31 µg/uro) in bil naprej zdravljen s predvidenim odmerkom, ko so na vizualni analogni bolečinski skali (Visual Analog Scale of Pain Intensity, VASPI) ugotovili zmanjšanje vrednosti z 82 na 2,5 mm. Pri nekaterih bolnikih, ki so intratekalno prejeli večje odmerke od največjega priporočenega odmerka, so bili opaženi povečani farmakološki učinki, na primer, ataksija, nistagmus, omotičnost, stupor, zmanjšana stopnja zavesti, mišični krči, zmedenost, sedacija, hipotenzija, afazija, motnje govora, slabost in bruhanje. Znakov zaviranja dihanja ni bilo. Večina opazovanih bolnikov si je opomogla v 24 urah po ukinitvi zdravila.

Zdravljenje

Bolniki, ki so prejeli prevelike odmerke, potrebujejo splošno podporno zdravljenje, dokler znaki premočnega farmakološkega delovanja ne izzvenijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Analgetiki, drugi analgetiki in antipiretiki, oznaka ATC: N02BG08

Mehanizem delovanja

Zikonotid je sintetični analog ω-conopeptida, MVIIA, odkritega v strupu morskega polža *Conus magus*. Gre za N-tip zaviralca kalcijevih kanalčkov. N-tip zaviralec kalcijevih kanalčkov uravnava sproščanje neurotransmiterjev v specifičnih živčnih končičih, odgovornih za prevajanje bolečine po hrbtenjači. Ob vezavi na te nevrone zikonotid zavira od napetosti odvisen pretok kalcija v primarne nociceptivne aferentne živčne končiče, ki se končujejo v površinskih slojih dorzalnih rogov hrbtenjače, kar zavre sproščanje neurotransmiterjev iz njih (vključno s substanco P) in s tem prenos bolečinskih signalov po hrbtenjači.

Farmakodinamični učinki

Čeprav so bila po enurni intratekalni aplikaciji zdravila opažena statistično signifikantna razmerja in razumna korelacija med koncentracijo zdravila v cerebrospinalni tekočini (AUC, C_{max}) in meritvami kliničnega odgovora, dobro definirana razmerja med odmerkom, koncentracijo in odgovorom še niso bila ugotovljena. Mnogo odzivnih bolnikov doseže skoraj maksimalno analgezijo v nekaj urah prejemanja ustreznega odmerka zdravila. Vendar pa so pri nekaterih bolnikih opazili zakasnen maksimalni odziv na zdravilo. Ker analgezija in pojav neželenih učinkov nastopita pri podobnih odmerkih, je priporočeni najkrajši interval med zvečanji posameznih odmerkov 24 ur; iz varnostnih razlogov pa je priporočeni interval med zvečanji posameznih odmerkov 48 ur ali več. Za obvladovanje neželenih učinkov se po potrebi odmerek lahko poljubno zmanjša (vključno s prekinitvijo infuzije).

Za neželene učinke, povezane z živčnim sistemom, zlasti za omotico, slabost in nenormalno držo, se zdi, da so povezani s koncentracijo zdravila v cerebrospinalni tekočini, čeprav dokončno razmerje še ni bilo definirano.

Zaradi nizkih priporočenih hitrosti intratekalne infuzije in relativno hitrega plazemskega očistka (glejte poglavje 5.2.) so koncentracije zdravila v plazmi nizke. Zaradi tega bi morali biti farmakološki učinki, povezani s sistemsko izpostavljenostjo zdravilu, minimalni.

Mediani odmerki, na katerega se bolniki odzovejo, znaša približno 6,0 µg/dan. V kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom, je približno 75 % odzivnih bolnikov potrebovalo ≤ 9,6 µg/dan. Z vidika omejevanja pojava resnih neželenih učinkov pa poročila iz klinične prakse kažejo, da je pri odzivnih bolnikih morda potreben manjši dnevni odmerek, približno 3,0-4,5 µg/dan ali manj.

Za omejitev pojava resnih neželenih učinkov se priporoča majhen začetni odmerek in počasen interval titracije, pri čemer je treba vselej upoštevati ozko terapevtsko okno. Največji priporočeni odmerek znaša 21,6 µg/dan.

V kliničnih študijah je bilo ugotovljeno, da bolniki, ki ob počasni 3- do 4-tedenski titraciji prenesejo dnevni odmerek 21,6 µg/dan, v splošnem prenesejo tudi večje odmerke, do 48,0 µg/dan.

O razvoju farmakološke tolerance bolnikov na zikonotid ni dokumentiranih podatkov. Vendar na osnovi omejenih podatkov razvoja tolerance ni mogoče izključiti. Če potreben odmerek zikonotida kontinuirano narašča in ni ustreznega učinka oziroma več neželenih učinkov, je potrebno prekontrolirati prehodnost intratekalnega katetra.

Alternativne sheme odmerjanja, ki vključujejo uvajanje odmerjanja z manjšimi odmerki zikotonida in uporabo v obliki bolusa, so raziskovali v omejenem številu študij, ki so na voljo v literaturi.

Študije uporabe bolusov kažejo, da je odmerjanje v obliki bolusov lahko koristno za prepoznavanje bolnikov, ki jim dolgoročna uporaba zikonotida utegne koristiti, vendar pa ima dajanje v obliki bolusov lahko za posledico več neželenih učinkov kot dajanje z neprekinjeno infuzijo.

Te študije kažejo, da so alternativne metode dajanja zikonotida sicer možne, vendar so zaradi omejenih števil bolnikov rezultati neprepričljivi in trenutno ni dovolj dokazov, ki bi omogočili dokončna priporočila za take alternativne sheme odmerjanja.

Klinična učinkovitost in varnost

Z intratekalno apliciranim zikonotidom so bile izvedene tri s placebom kontrolirane študije.

Dve kratkoročni študiji, 95-001 (maligna bolečina) in 96-002 (nemaligna bolečina) pri 366 bolnikih, sta demonstrirali učinkovitost intratekalno apliciranega zikonotida ob močni kronični bolečini in sta kot primarno merilo učinkovitosti uporabili odstotno spremembo na vizualno analogni skali intenzitete bolečine (VASPI, Visual Analog Scale of Pain Intensity). Ti dve študiji sta bili kratkotrajni, trajali sta 5 oziroma 6 dni, v njih so bili uporabljeni višji odmerki in hitrejše zviševanje odmerkov, kot je priporočeno v poglavju 4.2.

Rezultati učinkovitosti v študiji 95-001 (maligna bolečina in nemaligna bolečina, Staats et al. 2004)

Parameter	Načrt začetnega zdravljenja		p-vrednost
	zikonotid (n = 71)	placebo (n = 40)	
srednja VASPI vrednost na začetku v mm (SD)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	-
srednja VASPI vrednost na koncu inicialne titracije v mm (SD)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	-
% izboljšanja VASPI vrednosti ob koncu inicialne titracije (SD)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Odzivni bolniki ^a n (%)	34 (47,9 %)	7 (17,5 %)	0,001
Začetni odmerek zikonotida	9,6 µg/dan (0,4 µg/uro)		
Pogostnost titracije	vsakih 12 ur		
Spremenjeni ^b začetni odmerek	2,4 µg/dan (0,1 µg/uro) ali manj		
Spremenjena ^b pogostnost titracije	vsakih 24 ur do največjega odmerka ali analgezije		
Odmerek na koncu titracije (µg/h)			
povprečni	0,91		
mediani	0,60		
razpon	0,074 - 9,36		

^aKot odzivni bolniki so bili definirani tisti bolniki, ki so 1) izkazali ≥ 30-odstotno znižanje VASPI vrednosti glede na izhodiščno vrednost, 2) imeli stabilno ali zmanjšano potrebo po opiatnih analgetikih in 3) v primeru, da so prejeli opiate, niso spremenili tipa opiatov.

^bZaradi pojava velikega števila nevroloških neželenih učinkov pri velikih odmerkih, ki so pogosto vodili v ukinitev zdravljenja, so bile potrebne spremembe protokola za izboljšanje prenašanja. Neželeni učinki so bili reverzibilni in njihova incidenca se je zmanjšala z zmanjšanjem začetnega odmerka in pogostnosti titracije.

Trajanje študije: pet dni

SD – standardna deviacija

Rezultati učinkovitosti v študiji 96-002 (nemaligna bolečina, Wallace et al. 2006)

parameter	Načrt začetnega zdravljenja		p-vrednost
	zikonotid (n = 169) ^b	placebo (n = 86)	
srednja VASPI vrednost na začetku v mm (SD)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	-
srednja VASPI vrednost na koncu inicialne titracije v mm (SD)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	-
% izboljšanja VASPI vrednosti ob koncu inicialne titracije (SD)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Odzivni bolniki ^a n (%)	57 (33,7 %)	11 (12,8 %)	< 0,001
Začetni odmerek zikonotida	9,6 µg/dan (0,4 µg/uro)		
Pogostnost titracije	vsakih 24 ur do analgezije, največjega odmerka ali neželenega učinka		
Čas titracije (ure) in odmerek (µg/uro)	0-24 0,4 24-48 0,9 48-72 1,8 72-96 3,4 96-120 5,3 120-144 7,0		
Revidirani ^c začetni odmerek	2,4 µg/dan (0,1 µg/uro)		
Revidirana ^c pogostnost titracije	vsakih 24 ur do največjega odmerka ali analgezije		
Revidirani ^c čas titracije (ure) in odmerek (µg/uro)	0-24 0,1 24-48 0,2 48-72 0,3 72-96 0,6 96-120 1,2 120-144 2,4		
Odmerkek na koncu titracije (µg/uro)			
	povprečni 1,02 mediani 0,50 razpon 0,019 - 9,60		

^aKot odzivni bolniki so bili definirani tisti bolniki, ki so 1) izkazali ≥ 30-odstotno znižanje VASPI vrednosti glede na izhodiščno vrednost, 2) imeli stabilno ali zmanjšano potrebo po opiatnih analgetikih in 3) v primeru, da so prejeli opiate, niso spremenili tipa opiatov

^b164 bolnikov je ob koncu titracije podalo VASPI vrednosti za zikonotid

^cZaradi pojava neželenih učinkov pri velikih odmerkih so bile potrebne spremembe protokola za izboljšanje prenašanja.

Trajanje študije: šest dni, z dodatnimi 5 dnevi ambulantnega vzdrževalnega zdravljenja pri bolnikih, odzivnih na zikonotid

SD – standardna deviacija

Etiologija bolečine v študiji 95-001 (maligna bolečina) in 96-002 (nemaligna bolečina) je bila različna in je vključevala bolečine v kosteh (n = 38), večinoma zaradi kostnih metastaz (n = 34), mielopatijo (n = 38), polovica jih je imela poškodbo hrbtenjače s paralizo (n = 19), nevropatijo (n = 79), radikulopatijo (n = 24), bolečine v hrbtenici (n = 91), večinoma kot posledico neuspele operacije hrbtenice (n = 82) in druge etiologije (n = 82). Nekateri bolniki so trpeli bolečine zaradi več vzrokov. Učinkovitost intratekalno apliciranega zikonotida je bila opazna v vseh skupinah.

Študija 301 (n = 220) je trajala dlje časa (21 dni), vključevala je bolj previdno zviševanje odmerkov (titracijo) in nižje odmerke zikonotida ter zajela najbolj neodzivno populacijo bolnikov, sodelujočih v treh študijah. Nihče izmed bolnikov, sodelujočih v študiji 301, se ni odzival na zdravljenje z intratekalno kombinacijo analgetikov in njihovi zdravniki so bili mnenja, da se jih 97 % ne odziva na trenutno razpoložljivo zdravljenje. Večina izmed njih je imela bolečine v hrbtenjači (n = 134), zlasti po neuspeli operaciji hrbtenice (n = 110); nižji delež bolnikov je imel nevropatije (n = 36). Samo pet izmed njih je trpelo zaradi maligne bolečine. Osnovno merilo je predstavljala odstotna sprememba rezultata na VASPI skali. Učinkovitost intratekalno aplikirnega zikonotida v študiji 301 je bila nižja kot v prejšnjih dveh kratkoročnih študijah. Nižji sta bili tudi pogostost in resnost neželenih učinkov, večinoma kot rezultat manjšega začetnega odmerka 2,4 µg/dan (0,1 µg/uro). Titracija je bila dovoljena po najmanj 24 urah, zvečanja odmerka pa so bila omejena na 1,2-2,4 µg/dan.

Rezultati učinkovitosti v študiji 301 (neodzivna bolečina, Rauck et al. 2006)

parameter	Načrt začetnega zdravljenja		p-vrednost
	zikonotid (n = 112)	placebo (n = 108)	
srednja VASPI vrednost na začetku v mm (SD)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	–
srednja VASPI vrednost na koncu inicialne titracije v mm (SD)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	–
% izboljšanja VASPI vrednosti ob koncu inicialne titracije (SD)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Odzivni bolniki ^a n (%)	18 (16,1 %)	13 (12,0 %)	0,390
Začetni odmerek zikonotida	2,4 µg/dan (0,1 µg/uro)		
Pogostnost titracije	najmanj 24 ur		
Titracijski odmerek	omejen na 1,2-2,4 µg/dan (0,05-0,10 µg/uro)		
Odmerek na koncu titracije (µg/h)			
	povprečni	0,29	
	mediani	0,25	
	razpon	0,0– 0,80	

^aKot odzivni bolniki so bili definirani tisti bolniki, ki so izkazali ≥ 30-odstotno znižanje VASPI vrednosti glede na izhodiščno vrednost

Trajanje študije: 21 dni

SD – standardna deviacija

Izkušnje iz obdobja trženja

Od pridobitve dovoljenja za promet so objavili podatke iz dejanske prakse pri dolgotrajnem obvladovanju bolečine z monoterapijo z zikonotidom pri < 100 bolnikih. Pri bolnikih, ki so se odzvali na začetno preskušanje (približno 50 % bolnikov), je varna in učinkovita uporaba zikonotida z majhnim začetnim odmerkom, majhnim titracijskim odmerkom in manj pogostimi intervali titracije privedla do lajšanja bolečine z izboljšanim varnostnim profilom v primerjavi z velikim začetnim odmerkom in hitro titracijo.

Kombinirane študije z IT morfinom

Klinični študiji 201 in 202 kažeta, da lahko kombinacija IT zikonotida in IT morfina za dalj časa uspešno olajša bolečino in zmanjša sistemsko uporabo opioidov pri bolnikih, pri katerih se bolečine ni dalo ustrezno obvladovati z najvišjim toleriranim odmerkom IT zikonotida (mediana 8,7 µg/dan, povprečni 25,7 µg/dan – študija 201) ali z IT morfinom samim (študija 202). Kadar se IT zikonotid dodaja ustaljenim odmerkom IT morfina, kot ob začetku monoterapije z IT zikonotidom, lahko pride do pojava neželenih psihotičnih učinkov (npr. halucinacij, paranoidnih reakcij) ali do prekinitve zdravljenja zaradi povečanja neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika zikonotida v cerebrospinalni tekočini je bila proučevana po enurni intratekalni infuziji 1 - 10 µg zikonotida, aplicirani bolnikom s kronično bolečino. Proučevana je bila tudi plazemska farmakokinetika po intravenskem odmerku (0,3 - 10 µg/kg/24 ur). Podatki o farmakokinetiki ob intratekalnem in intravenskem načinu aplikacije so zbrani v spodnji tabeli.

Farmakokinetika zikonotida v cerebrospinalni tekočini in v plazmi (povprečje ± SD (mediana))

način aplikacije	tekoči matriks	število bolnikov	CL (ml/min)	V _d (ml)	t _{1/2} (h)
intratekalno	cerebrospinalna tekočina	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
intravensko	plazma	21	270 ± 44 (260)	30.460 ± 6.366 (29.320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

CL = očistek; V_d = volumen porazdelitve; t_{1/2} = razpolovni čas

Absorpcija

Po enurni intratekalni aplikaciji (1-10 µg) sta bili kumulativna izpostavljenost (AUC; razpon 83,6-608 ng/h/ml) in največja izpostavljenost (C_{max}; razpon 16,4 - 132 ng/ml) spremenljivi in odvisni od velikosti odmerka, vendar le delno proporcionalni velikosti odmerka. Plazemske koncentracije po kontinuirani (≥ 48 ur trajajoči) intratekalni infuziji (≤ 21,6 µg/dan) so relativno nizke in tipično nezaznavne (kar pomeni, da okrog 80 % vseh zbranih plazemskih vzorcev bolnikov z bolečino ni vsebovalo merljivih koncentracij zdravila; < 0,04 ng/ml). Akumulacija zikonotida po dolgotrajni intratekalni aplikaciji (do 9 mesecev) ni bila opažena.

Porazdelitev

Srednji volumen porazdelitve v cerebrospinalni tekočini za zikonotid (V_d 99 ml) je med volumnom cerebrospinalne tekočine v hrbtenjači (približno 75 ml) in celokupnim volumnom cerebrospinalne tekočine (približno 130 ml). Videti je, da se zikonotid do prehoda v sistemski krvni obtok porazdeli predvsem po cerebrospinalni tekočini. Po prehodu v sistemski krvni obtok se zikonotid bolj intenzivno porazdeli, plazemski volumen porazdelitve znaša približno 30 l, in se le okrog 53 % (nespecifično) veže na plazemske beljakovine.

Biotransformacija

Zikonotid je peptid, sestavljen iz 25 v naravi pojavljajočih se aminokislin z levosučno konfiguracijo, in ni videti, da bi se v cerebrospinalni tekočini presnavljal v upoštevanja vredni meri. Po prehodu v sistemski krvni obtok je pričakovati, da bo zikonotid v prvi vrsti občutljiv na proteolitično cepitev s strani različnih ubikvitarnih peptidaz/proteaz, ki so prisotne v večini organov (npr. v ledvicah, jetrih, pljučih, mišicah, itd.) in tako razgrajen na posamezne peptidne fragmente oziroma posamezne sestavne aminokisliline. Za tako nastale proste aminokisliline je pričakovati, da bodo prevzete s strani celičnih prenosnih sistemov in postale bodisi subjekt normalnega intermediarnega metabolizma bodisi substrat za konstitutivne biosintetske procese v celici. Zaradi razširjenosti teh peptidaz ni pričakovano, da bi okvara jeter ali ledvic vplivala na sistemski očistek zikonotida. Biološka aktivnost različnih pričakovanih proteolitičnih razgradnih produktov zikonotida ni bila raziskana. Ni verjetno, da bi razgradni produkti zikonotida imeli signifikantno biološko aktivnost, saj je bilo ugotovljeno, da imajo

peptidi, sestavljeni iz posameznih struktur peptidne zanke, nekajkrat manjšo vezavno afiniteto za N-tip napetostno občutljivih kalcijevih kanalčkov kakor matična spojina (zikonotid).

Izločanje

Srednji očistek zikonotida (0,38 ml/min) odgovarja hitrosti obnavljanja cerebrospinalne tekočine (turnover) pri odraslem človeku, ki znaša 0,3 do 0,4 ml/min. Zato se zdi, da se zikonotid iz cerebrospinalne tekočine v glavnem izloča ($t_{1/2} = 4,6$ h) ob prehajanju cerebrospinalne tekočine iz centralnega živčnega sistema preko arahnoidnih resic in tako preide v sistemski krvni obtok. Zaradi majhne hitrosti intratekalne infuzije in relativno hitrega plazemskega očistka zikonotida so po intratekalni aplikaciji v plazmi lahko ugotovljene le zelo nizke plazemske koncentracije. Srednji eliminacijski razpolovni čas v plazmi znaša 1,3 h. Zikonotid je peptid z relativno majhno molekularno maso ($MW = 2.639$) in se v ledvičnih glomerulih filtrira, vendar je po intravenski infuziji iz urina mogoče izolirati le minimalne količine zikonotida ($< 1\%$), ker je skoraj vsa filtrirana aktivna snov podvržena hitri endocitozi in takojšnjemu prenosu nazaj v sistemski krvni obtok.

Okvare ledvic in jeter

Formalnih študij za ocenjevanje disfunkcije ledvic ali jeter niso izvedli; vendar glede na to, da so peptidaze prisotne v raznih telesnih organih, ne pričakujemo, da bi disfunkcija ledvic ali jeter pomembno vplivala na sistemsko izpostavljenost zikonotidu.

Druge posebne skupine bolnikov

Čeprav so na razpolago le omejeni podatki, po intratekalni aplikaciji ni opaziti očitnega vpliva rase, višine, teže, spola ali starosti na koncentracijo zikonotida v cerebrospinalni tekočini.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je dovolj presegala največjo izpostavljenost pri človeku, da ti izsledki kažejo na majhen pomen za klinično uporabo.

V študijah, kjer so bile uporabljene subkronične kontinuirane intratekalne infuzije na psih in podganah, so bili učinki na obnašanje opaženi pri odmerkih, ki so ≥ 8 -krat presegali največji priporočeni klinični intratekalni infuzijski odmerek $21,6 \mu\text{g}/\text{dan}$ (preračunano na mg/kg). Ti učinki so nastopili kot posledica povečane farmakološke aktivnosti zikonotida in ne kot posledica nevrotoksičnih lezij ali toksičnega učinka na tarčni organ. Opazovanja so vključevala prehodne in reverzibilne nevrološke učinke kakor so tremor, nekoordinirani gibi ter hiper- in hipo-aktivnost.

Dolgoročne posledice kontinuiranega zaviranja N-tipa kalcijevih kanalčkov na funkcije nevronov se na poizkusnih živalih niso pokazale. Na poizkusnih živalih niso raziskovali sprememb v nevrološkem prenosu signalov. Zikonotid ni induciral bakterijske genske mutacije in ni imel genotoksičnega učinka. Dolgoročne študije za ocenitev karcinogenega potenciala zikonotida na živalih niso bile izvedene. Zikonotid *in vitro* ni induciral transformacije celic na zarodku sirskega hrčka in ni pospešil proliferacije celic (tvorba pre-neoplastičnih lezij) ali apoptoze po subkronični intratekalni aplikaciji pri psih.

V študijah plodnosti na podganah ni bilo nobenega učinka na samce, pri samicah pa so opazili zmanjšanje pri rumenih telescih, mestih implantacije in številu živih zarodkov. Pri podganah ob sistemski izpostavljenosti, ki je bila do 2.300-krat večja od največje priporočene intratekalne izpostavljenosti pri ljudeh, niso opazili neželenih učinkov na reprodukcijo samic in na post-natalni razvoj.

Zikonotid pri podganah in kuncih ob odmerkih, $<$ od 100-kratne plazemske ravni pri ljudeh, ni bil teratogen.

Ti rezultati zaradi relativno visoke sistemske izpostavljenosti, potrebne za pojav teh učinkov pri podganah in kuncih, ne nakazujejo pomembnega tveganja za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

metionin
natrijev klorid
voda za injekcije
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Rok uporabnosti med uporabo (razredčeno zdravilo)

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo znaša 60 dni pri 37 °C.

Z mikrobiološkega gledišča je potrebno zdravilo v primeru redčenja takoj prenesti v infuzijsko črpalko. Če raztopina ni uporabljena takoj, je za čas hranjenja pripravljene raztopine in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in čas shranjevanja raztopine običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi 2 °C – 8 °C, razen, če je bila raztopina pripravljena pod nadzorovanimi in validiranimi aseptičnimi pogoji.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklena viala iz nevtralnega stekla tipa 1 z zamaškom iz butil-kavčuka, prekrita s fluoriranim polimerom.

Ena viala vsebuje 20 ml raztopine za infundiranje.

Ena viala na vsebnik.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Če je potrebno redčenje, je treba zdravilo Prialt pred uporabo razredčiti z nekonzervirano 9 mg/ml (9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje pod aseptičnimi pogoji. Koncentracija zikonotida v raztopini za uporabo z infuzijsko črpalko ne sme biti nižja od 5 µg/ml pri eksterni črpalki in 25 µg/ml pri implantirani črpalki.

Priprava in ravnanje z raztopino za infundiranje ter polnjenje črpalke morajo potekati pod striktnimi aseptičnimi pogoji. Bolnik in zdravstveno osebje morajo biti večji ravnanja z zunanjim ali implantiranim infuzijskim sistemom in se zavedati potrebe po varovanju pred infekcijo.

Specifična navodila za uporabo črpalk mora zagotoviti njen proizvajalec.

Pri zgoraj navedenih koncentracijah je bilo zdravilo Prialt ob uporabi s Synchromed implantacijsko infuzijsko črpalko ali zunanjo CADD-Micro črpalko kemično in fizikalno stabilno. Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo raztopine znaša 14 dni pri 37 °C pri uporabi Synchromed črpalke, ki predhodno še ni bila v stiku z zdravilom. Začetno polnitev je torej potrebno zamenjati po 14 dneh.

V Synchromed črpalki, ki je bila prej že izpostavljena zdravilu, je bilo zdravilo Prialt stabilno 60 dni pri 37 °C. V CADD-Micro črpalki je bila stabilnost dokazana za 21 dni uporabe pri sobni temperaturi.

Tehnični podatki so navedeni samo v informacijo in ne smejo omejiti izbire zdravstvenega delavca. Za aplikacijo zdravila Prialt morajo biti uporabljene s CE označene črpalke, ekvivalentne Synchromed in CADD-Micro črpalke.

Črpalke, ki so bile prej uporabljene za aplikacijo drugih zdravil, morajo biti pred polnjenjem z zdravilom Prialt trikrat izprane z 9 mg/ml (9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje (nekonzervirano). Ker zikonotid pod vplivom kisika lahko razpade, je potrebno dostop kisika v rezervoar črpalke ali vložka zmanjšati na minimum.

Pred začetkom terapije mora biti implantacijska črpalka trikrat izprana z 2 ml zdravila Prialt v koncentraciji 25 µg/ml. Koncentracija zdravila Prialt v neizprani črpalki se lahko zmanjša zaradi adsorpcije na površine naprave in/ali razredčitve v rezidualnem prostoru naprave. Zaradi tega je po prvi uporabi zdravila Prialt po 14 dneh potrebno izprazniti črpalko in jo ponovno napolniti s svežo raztopino. Nato je potrebno črpalko izprazniti in ponovno napolniti vsakih 60 dni.

Zdravilo Prialt je treba pred uporabo vizualno kontrolirati glede prisotnosti delcev in spremembe barve raztopine. V primeru spremembe barve, motnosti ali prisotnosti delcev se raztopina ne sme uporabiti.

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/04/302/004 – 20 ml raztopina za infundiranje

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. februar 2005
Datum zadnjega podaljšanja: 18. september 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Prialt 100 mikrogramov/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 100 µg zikonotida (v obliki acetata).

Ena 1 ml viala vsebuje 100 µg zikonotida (v obliki acetata).

Ena 2 ml viala vsebuje 200 µg zikonotida (v obliki acetata).

Ena 5 ml viala vsebuje 500 µg zikonotida (v obliki acetata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za infundiranje (infuzija).

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Prialt je indicirano za zdravljenje hude, kronične bolečine pri odraslih, ki potrebujejo intratekalno (IT) analgezijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zikonotidom naj izvajajo le zdravniki, ki imajo izkušnje z intratekalnim (IT) načinom aplikacije zdravila.

Bolniki morajo pred začetkom intratekalnega zdravljenja z zikonotidom, med njim in po njem ter takoj ob pojavu kakršnih koli znakov ali simptomov depresije opraviti nevropsihiatrični pregled (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.8 in 5.1).

Odmerjanje

Začetek odmerjanja

Začetni odmerek zikonotida *ne sme biti večji od* 2,4 µg/dan in ga je treba titrirati za vsakega bolnika posebej glede na analgetični učinek ter neželene učinke.

Titracija odmerka

Pri vsaki titraciji odmerka je treba oceniti potrebe po odmerjanju in za doseganje novega odmerka ustrezno prilagoditi hitrost pretoka infuzijske črpalke.

Titracijo pri bolnikih je mogoče izvesti z zvečevanjem odmerka v korakih po $\leq 2,4$ µg/dan, do največjega odmerka 21,6 µg/dan. Najkrajši interval med posameznimi zvečanji odmerka je 24 ur; iz varnostnih razlogov je priporočeni interval 48 ur ali več. Največji dnevni odmerek je 21,6 µg/dan (0,9 µg/uro).

Mediani odmerki, na katerega se bolniki odzovejo, je približno 6,0 µg/dan. V kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom, je približno 75 % odzivnih bolnikov potrebovalo ≤ 9,6 µg/dan. Z vidika omejevanja pojava resnih neželenih učinkov pa poročila iz klinične prakse kažejo, da je pri odzivnih bolnikih morda potreben manjši dnevni odmerek, približno 3,0-4,5 µg/dan ali manj.

Prilagodite odmerek intratekalnega zikonotida glede na intenzivnost bolečine, bolnikov odziv na zdravljenje in pojav neželenih učinkov.

Splošno obvladovanje neželenih učinkov

Za obvladovanje neželenih učinkov se po potrebi odmerek lahko poljubno zmanjša (vključno s prekinitvijo infuzije).

Pravilo glede ukinitve

Zdravljenje je treba ukiniti v primeru neučinkovitosti ali premajhne učinkovitosti, ki je opredeljena kot zmanjšanje bolečine za manj kot 20 % pri največjem odmerku, ki ga bolnik prenaša. Zdravnik mora razmerje med koristjo in tveganjem vselej pretehtati na individualni osnovi.

Okvara ledvic

Na bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo študije niso bile opravljene. Zaradi tega je ob uporabi zikonotida pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo potrebna posebna previdnost.

Okvara jeter

Na bolnikih z okvarjeno jetrno funkcijo študije niso bile opravljene. Zaradi tega je ob uporabi zikonotida pri bolnikih z okvarjeno jetrno funkcijo potrebna posebna previdnost.

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna. Treba pa je upoštevati, da je ledvična in/ali jetrna insuficienca pogostejša pri bolnikih, starih 65 let ali več.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zikonotida pri otrocih, starih 0 do 18 let, nista bili dokazani.

Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Intratekalna uporaba.

Zikonotid moramo dajati kot neprekinjeno infuzijo po intratekalnem katetru in pri tem uporabljati zunanjo ali notranjo implantirano mehansko infuzijsko črpalko, ki lahko oddaja natančen infuzijski volumen. Ker je nevarnost meningitisa zaradi dolgotrajne katetrizacije intratekalnega prostora večja pri infuzijskem sistemu z zunanjim katetrom, so za dolgotrajno dajanje zikonotida priporočljivi notranji sistemi (glejte poglavje 4.4). Sistem z zunanjim katetrom smemo uporabiti le, kadar notranjega sistema ni mogoče implantirati.

Kadar so potrebni majhni odmerki zikonotida, na primer pri uvajanju titriranja, moramo zikonotid pred uporabo razredčiti z 9 mg/ml (9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansa.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Kombinacija z intratekalno obliko kemoterapije (glejte poglavje 4.5).

Anamneza psihoze v povezavi z zikonotidom.

Anamneza poskusa samomora ali razmišljanja o samomoru pri uporabi zikonotida (glejte poglavje 4.2, 4.4 in 4.8).

Okužba na mestu injiciranja za mikroinfuzijo, neobvladana nagnjenost h krvavitvam in obstrukcija spinalnega kanala, ki ovira kroženje cerebrospinalnega likvorja (cerebrospinal fluid – CSF).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki morajo pred začetkom intratekalnega zdravljenja z zikonotidom, med njim in po njem ter takoj ob pojavu kakršnih koli znakov ali simptomov depresije opraviti nevropsihiatrični pregled (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.8).

Skrbniki se morajo takoj obrniti na zdravnika, če se pri bolniku pojavijo simptomi neželenega učinka, ki bi lahko bil življenje ogrožajoč.

Dolgoročna uporaba

Čeprav so bile z zikonotidom opravljene dolgoročne odprte klinične študije učinkovitosti in varnosti, kontrolirane študije, ki bi bile daljše od 3 tednov, niso bile izvedene (glejte poglavje 5.1).

Možni lokalni toksični učinki na podaljšano hrbtnjačo po dolgoročni uporabi niso bili izključeni, predklinični podatki te vrste so omejeni (glejte poglavje 5.3). Zaradi tega je ob dolgoročni uporabi potrebna previdnost.

Nevarnost okužbe

Intratekalni (IT) način aplikacije zdravil predstavlja tveganje za potencialno resne okužbe, kot je meningitis, ki so lahko življenje ogrožajoče. Meningitis, do katerega pride zaradi vstopa mikroorganizmov preko katetra ali nenamerne kontaminacije infuzijskega sistema, je poznana komplikacija intratekalnega načina aplikacije zdravil, zlasti ob uporabi eksternih katetrskih sistemov.

Bolniki in zdravniki morajo biti pozorni na tipične simptome in znake meningitisa.

Optimalno mesto za intratekalno uvedbo katetra ni bilo določeno. Namestitev konice katetra v nižjem predelu, na primer na nivoju ledvenega dela, lahko zmanjša pogostost z zikonotidom povezanih nevroloških neželenih učinkov. Zaradi tega je potrebno skrbno izbrati mesto uvedbe katetra, da bi zdravilu omogočili ustrezen dostop do spinalnih nociceptivnih segmentov ob hkratni minimalni koncentraciji zdravila v možganskih predelih.

Le malo bolnikov je prejelo sistemsko obliko kemoterapije in IT zikonotid. Kadar je zikonotid apliciran bolnikom, ki prejemajo sistemsko kemoterapijo, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Zvišanje kreatin kinaze

Zvišanje kreatin kinaze, ki je običajno asimptomatsko, je med bolniki, ki prejemajo IT zikonotid, pogosto. Progresivno višanje kreatin kinaze je občasno. Vseeno je kreatin kinazo priporočljivo spremljati. V primeru progresivnega povečanja ali klinično signifikantnega povečanja v povezavi s klinično sliko miopatije ali rbdomiolize je potrebno razmisliti o ukinitvi zikonotida.

Preobčutljivostne reakcije

Tekom kliničnih študij z zikonotidom niso opazili preobčutljivostnih reakcij (vključno z anafilakso), imunogenost IT apliciranega zikonotida pa se zdi nizka. Kljub temu ni mogoče izključiti možnosti nastanka resnih alergijskih reakcij in pojavila so se spontana poročila o anafilaktičnih reakcijah.

Kognitivni in nevropsihiatrični neželeni učinki

Kognitivni in nevropsihiatrični neželeni učinki, zlasti zmedenost, so pri bolnikih, zdravljenih z zikonotidom, pogosti. Kognitivne motnje se navadno pojavljajo po nekaj tednih zdravljenja. Pri bolnikih, zdravljenih z zikonotidom, so opazili tudi epizode akutnih psihiatričnih motenj kot so halucinacije, paranoidne reakcije, sovražnost, agresivnost, delirij, psihoze in manične reakcije. Če se razvijejo znaki ali simptomi poslabšanja kognitivnih sposobnosti ali nevropsihiatrični neželeni učinki, je potrebno odmerek zikonotida zmanjšati ali z uporabo zdravila prenehati, vendar je potrebno upoštevati tudi druge vzroke, ki k motnji lahko prispevajo. Učinek zikonotida na kognitivne sposobnosti je običajno reverzibilen (stanje se popravi v 1 do 4 tednih), v posameznih primerih pa se lahko obdrži. Priporočljivo je, da imajo bolniki pred začetkom intratekalnega zdravljenja z zikonotidom in po njem nevropsihiatrični pregled.

Pri bolnikih z močno kronično bolečino sta samomor in poskus samomora pogostejša kot v splošni populaciji. Zikonotid lahko pri občutljivih bolnikih povzroči ali poglobi depresijo s tveganjem za samomor. Pri bolnikih, ki imajo pred začetkom zdravljenja v anamnezi dogodke, povezane s samomorom, je znano večje tveganje za samomorilne misli ali vedenje, zato jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba naročiti, naj se posvetujejo z zdravnikom, če se pojavijo znaki samomorilnih misli ali vedenja. Bolniki, ki imajo v anamnezi poskus samomora pri uporabi zikonotida, zikonotida ne smejo več prejeti. Zikonotid je kontraindiciran pri bolnikih s poskusom samomora ali samomorilnimi mislimi pri uporabi zikonotida v anamnezi (glejte poglavje 4.3).

Depresija centralnega živčnega sistema (CŽS)

Bolniki so ob prejetju zikonotida izkazovali zmanjšano stopnjo zavesti. Bolnik običajno ostane pri zavesti in dihanje ni zavirano. Dogodek lahko mine sam od sebe, toda dokler se bolnik ne povrne v normalno stanje, je potrebno apliciranje zdravila prekiniti. Ponovna uvedba zikonotida pri teh bolnikih ni priporočljiva. Prav tako je potrebno razmisliti o ukinitvi sočasne uporabe zdravil z zaviralnim učinkom na CŽS, ker lahko pripomorejo k zmanjšani stopnji budnosti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Specifične klinične študije o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili za zikonotid niso bile opravljene. Zaradi nizkih plazemskih koncentracij zikonotida, zaradi presnavljanja preko povsod navzočih peptidaz in zaradi relativno nizke vezave na plazemske beljakovine (glejte poglavje 5.2) metabolično osnovane interakcije ali interakcije tipa izpodrivanja vezave na plazemske beljakovine med zikonotidom in drugimi zdravili niso verjetne.

Podatkov o interakcijah med IT zikonotidom in IT kemoterapevtiki ni. Zikonotid je v kombinaciji z IT kemoterapevtiki kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Le malo bolnikov je prejelo sistemsko kemoterapijo in IT zikonotid. Kadar je zikonotid apliciran bolnikom, ki prejema sistemsko kemoterapijo, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4.).

Ni pričakovano, da bi zdravila, ki vplivajo na specifične peptidaze/proteaze, vplivale na raven zikonotida v plazmi. Na osnovi zelo omejenih kliničnih študij tako ACE zaviralci (npr. benazepril, lizinopril in moeksipril) kot tudi zaviralci HIV proteaze (npr. ritonavir, sakvinavir, indinavir) ne izkazujejo jasnega učinka na plazemsko raven zikonotida.

Zikonotid se ne veže na opiatne receptorje. Ob prenehanju uporabe opiatov ob uvedbi zdravljenja z zikonotidom je potrebno opiate ukinjati postopoma. Pri bolnikih, ki prenehajo dobivati opiate intratekalno, je potrebno intratekalni infuzijski odmerek opiatov zmanjševati postopoma tekom več tednov in jih zamenjati s farmakološko ekvivalentnim odmerkom peroralnih opiatov. IT zikonotid je možno dodajati ustaljenim odmerkom IT morfina (glejte poglavje 5.1), vendar pa to zahteva posebno pozornost, saj so v študiji 202 kljub nizkemu odmerku zikonotida opazili visok odstotek neželenih nevropsihiatričnih reakcij, nekatere od teh so bile resne (zmedenost/nenormalno razmišljanje, paranoidne reakcije in halucinacije in nenormalna hoja). Ob dodajanju IT zikonotida IT morfinu so zabeležili tudi pojave bruhanja, anoreksije in perifernega edema. Boljše prenašanje se doseže z

dodajanjem IT morfina ustaljenim odmerkom IT zikonotida (poročajo o pojavu pruritusa) (glejte poglavje 5.1).

Ob sočasni aplikaciji zikonotida in sistemsko apliciranega baklofena, klonidina, bupivakaina ali propofola je bila pri bolnikih pogosteje opažena zaspanost, zato zaenkrat njihova sočasna uporaba ni priporočljiva.

Glede sočasne uporabe delnih opioidnih agonistov (npr. buprenorfina) in zikonotida ni razpoložljivih podatkov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi zikonotida pri nosečnicah ni ali pa so omejeni.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zikonotida ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se zikonotid/presnovki izločajo v materino mleko.

Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Prialt, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Pri ljudeh posebnih študij z zikonotidom za oceno učinkov na plodnost niso opravili. V študiji plodnosti samcev in samic pri podganah niso opazili učinkov na samce, pri samicah pa so opazili zmanjšanje rumenih telesc, ugnezditenih mest in števila živih zarodkov (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Prialt ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zikonotid lahko povzroči zmedenost, zaspanost in druge nevrološke neželene učinke, zaradi tega je potrebno bolnike poučiti, da v primeru prizadetosti med zdravljenjem ne smejo voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost uporabe zikonotida, apliciranega v obliki kontinuirane intratekalne infuzije, je bila ovrednotena pri preko 1.400 bolnikih, ki so sodelovali v kliničnih študijah o akutni in kronični bolečini. Razpon trajanja zdravljenja je segal od enourne bolusne infuzije do kontinuirane aplikacije v trajanju več kot 6 let. Mediano trajanje zdravljenja je znašalo 43 dni. Infuzijski odmerek je znašal od 0,03 do 912 µg/dan, mediani končni odmerek je znašal 7,2 µg/dan.

V kliničnih študijah je 88 % bolnikov izkazalo neželene učinke. Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali pri dolgoročnih kliničnih študijah, so bili omotičnost (42 %), slabost (30 %), nistagmus (23 %), zmedenost (25 %), nenormalna drža (16 %), motnje spomina (13 %), zamegljen vid

(14 %), glavobol (12 %), astenija (13 %), bruhanje (11 %) in zaspanost (10 %). Večina neželenih učinkov je bila blagih do zmernih in so sčasoma izzveneli.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Če ni drugače navedeno, preglednica kaže pogostnost pojavljanja neželenih učinkov, o katerih so poročali v kliničnih študijah o intratekalni uporabi zikonotida (kratkotrajna in dolgotrajna izpostavljenost). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči pogostnosti.

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni			sepsa, meningitis	
Bolezni imunskega sistema				anafilaktična reakcija ^a
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšanje apetita, anoreksija		
Psihiatrične motnje	zmedenost	anksioznost, slušne halucinacije, nespečnost, vznemirjenost, dezorientacija, halucinacije, vidne halucinacije, depresija, paranoja, razdražljivost, poslabšanje depresije, nervoza, čustvena labilnost, spremembe mentalnega statusa, poslabšanje anksioznosti, poslabšanje zmedenosti	delirij, psihotične motnje, razmišljanje o samomoru, poizkus samomora, blokada mišljenja, nenormalne sanje, agresivnost	

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni živčevja	omotica, nistagmus, motnje spomina, glavobol, zaspanost	dizartrija, izguba spomina, motnje okušanja, tremor, motnje ravnotežja, ataksija, afazija, pekoči občutki, sedacija, parestezije, hipestezija, motnje pozornosti, motnje govora, arefleksija, nenormalna koordinacija, posturalna omotica, kognitivne motnje, hiperestezija, hiporefleksija, izguba sposobnosti okušanja, stanje zmanjšane zavesti, disestezija, motnje voja, poslabšanje mentalnih sposobnosti	inkoherenca, izguba zavesti, koma, stupor, konvulzije, cerebrovaskularni dogodek, encefalopatija	
Očesne bolezni	zamegljen vid	diplopija, motnje vida, fotofobija		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vtroglavica, zvonjenje v ušesih		
Srčne bolezni			atrijska fibrilacija	
Žilne bolezni		ortostatska hipotenzija, hipotenzija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja	dihalna stiska	
Bolezni prebavil	navzea, bruhanje	driska, suha usta, zaprtje, poslabšanje navzee, bolečina v zgornjem delu trebuha	dispepsija	
Bolezni kože in podkožja		srbenje, zvečano znojenje	izpuščaj	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v udih, bolečine v mišicah, mišični spazmi, mišični krči, mišična šibkost, bolečine v sklepih, periferno otekanje	rabdomioliza, miozitis, bolečine v hrbtu, trzanje mišic, bolečine v vratu	
Bolezni sečil		retencija urina, težave ob začetku uriniranja, dizurija, urinska inkontinenca	akutna odpoved ledvic	

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	nenormalna drža, astenija	utrujenost, pireksija, letargija, periferni edemi, rigor, padanje, bolečina v prsih, občutek mraza, bolečine, občutek živčnosti, izbruh bolečine	težave pri hoji	
Preiskave		zvišana kreatin-fosfokinaza v krvi, zmanjšanje telesne mase	nenormalen elektrokardiogram, zvišana aspartat-aminotransferaza, zvišana kreatin-fosfokinaza MM v krvi, zvišana telesna temperatura	

a. iz spontanah poročil

Opis izbranih neželenih učinkov

Meningitis

Intratekalna uporaba zdravil predstavlja tveganje za potencialno resne okužbe, kot je meningitis, ki so lahko življenje ogrožajoče. Bolniki in zdravniki morajo biti pozorni na tipične simptome in znake meningitisa (glejte poglavje 4.4).

Zvišanje kreatin fosfokinaze

Zvišanje kreatin fosfokinaze je bilo navadno asimptomatsko. Spremljanje kreatin fosfokinaze je priporočljivo. V primeru progresivnega zvišanja ali klinično pomembnega zvišanja v povezavi s klinično sliko miopatije ali rhabdomiolize je treba razmisliti o ukinitvi zikonotida (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki na CZS

Kognitivni in nevropsihiatrični neželeni učinki so pri bolnikih, zdravljenih z zikonotidom, pogosti. Kognitivne motnje se običajno pojavljajo po nekaj tednih zdravljenja. Pri bolnikih, zdravljenih z zikonotidom, so opazili tudi epizode akutnih psihiatričnih motenj, kot so halucinacije, paranoidne reakcije, sovražnost, agresivnost, delirij, psihoze in manične reakcije. Če se razvijejo znaki ali simptomi kognitivnih okvar ali nevropsihiatrični neželeni učinki, je treba odmere zikonotida zmanjšati ali z uporabo zdravila prenehati, vendar je treba upoštevati tudi druge vzroke, ki k motnji lahko prispevajo. Učinki zikonotida na kognitivne sposobnosti so značilno reverzibilni v 1-4 tednih po ukinitvi zdravila, v nekaterih primerih pa lahko vztrajajo.

Na podlagi razpoložljivih podatkov pri uporabi zikonotida ni mogoče izključiti zvečanega tveganja za samomor. Zdravilo Prialt je kontraindicirano pri bolnikih s poskusom samomora ali samomorilnimi mislimi pri uporabi zikonotida v anamnezi (glejte poglavje 4.3). Priporočljivo je, da bolniki pred začetkom intratekalnega zdravljenja z zikonotidom in po njem opravijo nevropsihiatrični pregled (glejte poglavje 4.2 in 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Opravljenе so bile študije, pri katerih je bilo zdravilo z intravensko infuzijo aplicirano zdravim prostovoljcem moškega spola, ki so prejeli zikonotid v odmerkih do 70.000 µg/dan, kar pomeni 3.200-kratni največji priporočni odmerek za intratekalno infuzijo. Pri skoraj vseh osebah, ki so prejele visok intravenski odmerek zikonotida, so opazili posturalno hipotenzijo.

Največji priporočni intratekalni odmerek znaša 21,6 µg/dan. Največji predvideni intratekalni odmerek zikonotida v kliničnih študijah je znašal 912 µg/dan in je bil dosežen s postopnim večanjem odmerka tekom 7 dni.

Simptomi

V eni od kliničnih študij je bolnik moškega spola, obolel za rakom, nenamerno v 24 urah intratekalno prejel 744 µg zikonotida (31 µg/uro) in bil naprej zdravljen s predvidenim odmerkom, ko so na vizualni analogni bolečinski skali (Visual Analog Scale of Pain Intensity, VASPI) ugotovili zmanjšanje vrednosti z 82 na 2,5 mm. Pri nekaterih bolnikih, ki so intratekalno prejeli večje odmerke od največjega priporočenega odmerka, so bili opaženi povečani farmakološki učinki, na primer, ataksija, nistagmus, omotičnost, stupor, zmanjšana stopnja zavesti, mišični krči, zmedenost, sedacija, hipotenzija, afazija, motnje govora, slabost in bruhanje. Znakov zaviranja dihanja ni bilo. Večina opazovanih bolnikov si je opomogla v 24 urah po ukinitvi zdravila.

Zdravljenje

Bolniki, ki so prejeli prevelike odmerke, potrebujejo splošno podporno zdravljenje, dokler znaki premočnega farmakološkega delovanja ne izzvenijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Analgetiki, drugi analgetiki in antipiretiki, oznaka ATC: N02BG08

Mehanizem delovanja

Zikonotid je sintetični analog ω-conopeptida, MVIIA, odkritega v strupu morskega polža *Conus magus*. Gre za N-tip zaviralca kalcijevih kanalčkov. N-tip zaviralec kalcijevih kanalčkov uravnava sproščanje neurotransmiterjev v specifičnih živčnih končičih, odgovornih za prevajanje bolečine po hrbtenjači. Ob vezavi na te nevrone zikonotid zavira od napetosti odvisen pretok kalcija v primarne nociceptivne aferentne živčne končiče, ki se končujejo v površinskih slojih dorzalnih rogov hrbtenjače, kar zavre sproščanje neurotransmiterjev iz njih (vključno s substanco P) in s tem prenos bolečinskih signalov po hrbtenjači.

Farmakodinamični učinki

Čeprav so bila po enurni intratekalni aplikaciji zdravila opažena statistično signifikantna razmerja in razumna korelacija med koncentracijo zdravila v cerebrospinalni tekočini (AUC, C_{max}) in meritvami kliničnega odgovora, dobro definirana razmerja med odmerkom, koncentracijo in odgovorom še niso bila ugotovljena. Mnogo odzivnih bolnikov doseže skoraj maksimalno analgezijo v nekaj urah prejemanja ustreznega odmerka zdravila. Vendar pa so pri nekaterih bolnikih opazili zakasnen maksimalni odziv na zdravilo. Ker analgezija in pojav neželenih učinkov nastopita pri podobnih odmerkih, je priporočni najkrajši interval med zvečanji posameznih odmerkov 24 ur; iz varnostnih razlogov pa je priporočni interval med zvečanji posameznih odmerkov 48 ur ali več. Za obvladovanje neželenih učinkov se po potrebi odmerek lahko poljubno zmanjša (vključno s prekinitvijo infuzije).

Za neželene učinke, povezane z živčnim sistemom, zlasti za omotico, slabost in nenormalno držo, se zdi, da so povezani s koncentracijo zdravila v cerebrospinalni tekočini, čeprav dokončno razmerje še ni bilo definirano.

Zaradi nizkih priporočenih hitrosti intratekalne infuzije in relativno hitrega plazemskega očistka (glejte poglavje 5.2.) so koncentracije zdravila v plazmi nizke. Zaradi tega bi morali biti farmakološki učinki, povezani s sistemsko izpostavljenostjo zdravilu, minimalni.

Mediani odmerki, na katerega se bolniki odzovejo, znaša približno 6,0 µg/dan. V kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom, je približno 75 % odzivnih bolnikov potrebovalo ≤ 9,6 µg/dan. Z vidika omejevanja pojava resnih neželenih učinkov pa poročila iz klinične prakse kažejo, da je pri odzivnih bolnikih morda potreben manjši dnevni odmerek, približno 3,0-4,5 µg/dan ali manj.

Za omejitev pojava resnih neželenih učinkov se priporoča majhen začetni odmerek in počasen interval titracije, pri čemer je treba vselej upoštevati ozko terapevtsko okno. Največji priporočeni odmerek znaša 21,6 µg/dan.

V kliničnih študijah je bilo ugotovljeno, da bolniki, ki ob počasni 3- do 4-tedenski titraciji prenesejo dnevni odmerek 21,6 µg/dan, v splošnem prenesejo tudi večje odmerke, do 48,0 µg/dan.

O razvoju farmakološke tolerance bolnikov na zikonotid ni dokumentiranih podatkov. Vendar na osnovi omejenih podatkov razvoja tolerance ni mogoče izključiti. Če potrebni odmerek zikonotida kontinuirano narašča in ni ustreznega učinka oziroma več neželenih učinkov, je potrebno prekontrolirati prehodnost intratekalnega katetra.

Alternativne sheme odmerjanja, ki vključujejo uvajanje odmerjanja z manjšimi odmerki zikotonida in uporabo v obliki bolusa, so raziskovali v omejenem številu študij, ki so na voljo v literaturi.

Študije uporabe bolusov kažejo, da je odmerjanje v obliki bolusov lahko koristno za prepoznavanje bolnikov, ki jim dolgoročna uporaba zikonotida utegne koristiti, vendar pa ima dajanje v obliki bolusov lahko za posledico več neželenih učinkov kot dajanje z neprekinjeno infuzijo.

Te študije kažejo, da so alternativne metode dajanja zikonotida sicer možne, vendar so zaradi omejenih števil bolnikov rezultati neprepričljivi in trenutno ni dovolj dokazov, ki bi omogočili dokončna priporočila za take alternativne sheme odmerjanja.

Klinična učinkovitost in varnost

Z intratekalno apliciranim zikonotidom so bile izvedene tri s placebom kontrolirane študije.

Dve kratkoročni študiji, 95-001 (maligna bolečina) in 96-002 (nemaligna bolečina) pri 366 bolnikih, sta demonstrirali učinkovitost intratekalno apliciranega zikonotida ob močni kronični bolečini in sta kot primarno merilo učinkovitosti uporabili odstotno spremembo na vizualno analogni skali intenzitete bolečine (VASPI, Visual Analog Scale of Pain Intensity). Ti dve študiji sta bili kratkotrajni, trajali sta 5 oziroma 6 dni, v njih so bili uporabljeni višji odmerki in hitrejše zviševanje odmerkov, kot je priporočeno v poglavju 4.2.

Rezultati učinkovitosti v študiji 95-001 (maligna bolečina in nemaligna bolečina, Staats et al. 2004)

Parameter	Načrt začetnega zdravljenja		p-vrednost
	zikonotid (n = 71)	placebo (n = 40)	
srednja VASPI vrednost na začetku v mm (SD)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	-
srednja VASPI vrednost na koncu inicialne titracije v mm (SD)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	-
% izboljšanja VASPI vrednosti ob koncu inicialne titracije (SD)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Odzivni bolniki ^a n (%)	34 (47,9 %)	7 (17,5 %)	0,001
Začetni odmerek zikonotida	9,6 µg/dan (0,4 µg/uro)		
Pogostnost titracije	vsakih 12 ur		
Spremenjeni ^b začetni odmerek	2,4 µg/dan (0,1 µg/uro) ali manj		
Spremenjena ^b pogostnost titracije	vsakih 24 ur do največjega odmerka ali analgezije		
Odmerek na koncu titracije (µg/h)			
povprečni	0,91		
mediani	0,60		
razpon	0,074 - 9,36		

^aKot odzivni bolniki so bili definirani tisti bolniki, ki so 1) izkazali ≥ 30-odstotno znižanje VASPI vrednosti glede na izhodiščno vrednost, 2) imeli stabilno ali zmanjšano potrebo po opiatnih analgetikih in 3) v primeru, da so prejeli opiate, niso spremenili tipa opiatov.

^bZaradi pojava velikega števila nevroloških neželenih učinkov pri velikih odmerkih, ki so pogosto vodili v ukinitev zdravljenja, so bile potrebne spremembe protokola za izboljšanje prenašanja. Neželeni učinki so bili reverzibilni in njihova incidenca se je zmanjšala z zmanjšanjem začetnega odmerka in pogostnosti titracije.

Trajanje študije: pet dni

SD – standardna deviacija

Rezultati učinkovitosti v študiji 96-002 (nemaligna bolečina, Wallace et al. 2006)

parameter	Načrt začetnega zdravljenja		p-vrednost
	zikonotid (n = 169) ^b	placebo (n = 86)	
srednja VASPI vrednost na začetku v mm (SD)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	-
srednja VASPI vrednost na koncu inicialne titracije v mm (SD)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	-
% izboljšanja VASPI vrednosti ob koncu inicialne titracije (SD)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Odzivni bolniki ^a n (%)	57 (33,7 %)	11 (12,8 %)	< 0,001
Začetni odmerek zikonotida	9,6 µg/dan (0,4 µg/uro)		
Pogostnost titracije	vsakih 24 ur do analgezije, največjega odmerka ali neželenega učinka		
Čas titracije (ure) in odmerek (µg/uro)	0-24 0,4 24-48 0,9 48-72 1,8 72-96 3,4 96-120 5,3 120-144 7,0		
Revidirani ^c začetni odmerek	2,4 µg/dan (0,1 µg/uro)		
Revidirana ^c pogostnost titracije	vsakih 24 ur do največjega odmerka ali analgezije		
Revidirani ^c čas titracije (ure) in odmerek (µg/uro)	0-24 0,1 24-48 0,2 48-72 0,3 72-96 0,6 96-120 1,2 120-144 2,4		
Odmerek na koncu titracije (µg/uro)			
	povprečni 1,02 mediani 0,50 razpon 0,019 - 9,60		

^aKot odzivni bolniki so bili definirani tisti bolniki, ki so 1) izkazali ≥ 30-odstotno znižanje VASPI vrednosti glede na izhodiščno vrednost, 2) imeli stabilno ali zmanjšano potrebo po opiatnih analgetikih in 3) v primeru, da so prejeli opiate, niso spremenili tipa opiatov

^b164 bolnikov je ob koncu titracije podalo VASPI vrednosti za zikonotid

^cZaradi pojava neželenih učinkov pri velikih odmerkih so bile potrebne spremembe protokola za izboljšanje prenašanja.

Trajanje študije: šest dni, z dodatnimi 5 dnevi ambulantnega vzdrževalnega zdravljenja pri bolnikih, odzivnih na zikonotid

SD – standardna deviacija

Etiologija bolečine v študiji 95-001 (maligna bolečina) in 96-002 (nemaligna bolečina) je bila različna in je vključevala bolečine v kosteh (n = 38), večinoma zaradi kostnih metastaz (n = 34), mielopatijo (n = 38), polovica jih je imela poškodbo hrbtenjače s paralizo (n = 19), nevropatijo (n = 79), radikulopatijo (n = 24), bolečine v hrbtenici (n = 91), večinoma kot posledico neuspele operacije hrbtenice (n = 82) in druge etiologije (n = 82). Nekateri bolniki so trpeli bolečine zaradi več vzrokov. Učinkovitost intratekalno apliciranega zikonotida je bila opazna v vseh skupinah.

Študija 301 (n = 220) je trajala dlje časa (21 dni), vključevala je bolj previdno zviševanje odmerkov (titracijo) in nižje odmerke zikonotida ter zajela najbolj neodzivno populacijo bolnikov, sodelujočih v treh študijah. Nihče izmed bolnikov, sodelujočih v študiji 301, se ni odzival na zdravljenje z intratekalno kombinacijo analgetikov in njihovi zdravniki so bili mnenja, da se jih 97 % ne odziva na trenutno razpoložljivo zdravljenje. Večina izmed njih je imela bolečine v hrbtenjači (n = 134), zlasti po neuspeli operaciji hrbtenice (n = 110); nižji delež bolnikov je imel nevropatije (n = 36). Samo pet izmed njih je trpelo zaradi maligne bolečine. Osnovno merilo je predstavljala odstotna sprememba rezultata na VASPI skali. Učinkovitost intratekalno aplicirnega zikonotida v študiji 301 je bila nižja kot v prejšnjih dveh kratkoročnih študijah. Nižji sta bili tudi pogostost in resnost neželenih učinkov, večinoma kot rezultat manjšega začetnega odmerka 2,4 µg/dan (0,1 µg/uro). Titracija je bila dovoljena po najmanj 24 urah, zvečanja odmerka pa so bila omejena na 1,2-2,4 µg/dan.

Rezultati učinkovitosti v študiji 301 (neodzivna bolečina, Rauck et al. 2006)

parameter	Načrt začetnega zdravljenja		p-vrednost
	zikonotid (n = 112)	placebo (n = 108)	
srednja VASPI vrednost na začetku v mm (SD)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	–
srednja VASPI vrednost na koncu inicialne titracije v mm (SD)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	–
% izboljšanja VASPI vrednosti ob koncu inicialne titracije (SD)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Odzivni bolniki ^a n (%)	18 (16,1 %)	13 (12,0 %)	0,390
Začetni odmerek zikonotida	2,4 µg/dan (0,1 µg/uro)		
Pogostnost titracije	najmanj 24 ur		
Titracijski odmerek	omejen na 1,2-2,4 µg/dan (0,05-0,10 µg/uro)		
Odmerek na koncu titracije (µg/h)			
povprečni	0,29		
mediani	0,25		
razpon	0,0– 0,80		

^aKot odzivni bolniki so bili definirani tisti bolniki, ki so izkazali ≥ 30-odstotno znižanje VASPI vrednosti glede na izhodiščno vrednost

Trajanje študije: 21 dni

SD – standardna deviacija

Izkušnje iz obdobja trženja

Od pridobitve dovoljenja za promet so objavili podatke iz dejanske prakse pri dolgotrajnem obvladovanju bolečine z monoterapijo z zikonotidom pri < 100 bolnikih. Pri bolnikih, ki so se odzvali na začetno preskušanje (približno 50 % bolnikov), je varna in učinkovita uporaba zikonotida z majhnim začetnim odmerkom, majhnim titracijskim odmerkom in manj pogostimi intervali titracije privedla do lajšanja bolečine z izboljšanim varnostnim profilom v primerjavi z velikim začetnim odmerkom in hitro titracijo.

Kombinirane študije z IT morfinom

Klinični študiji 201 in 202 kažeta, da lahko kombinacija IT zikonotida in IT morfina za dalj časa uspešno olajša bolečino in zmanjša sistemsko uporabo opioidov pri bolnikih, pri katerih se bolečine ni dalo ustrezno obvladovati z najvišjim toleriranim odmerkom IT zikonotida (mediana 8,7 µg/dan, povprečni 25,7 µg/dan – študija 201) ali z IT morfinom samim (študija 202). Kadar se IT zikonotid dodaja ustaljenim odmerkom IT morfina, kot ob začetku monoterapije z IT zikonotidom, lahko pride do pojava neželenih psihotičnih učinkov (npr. halucinacij, paranoidnih reakcij) ali do prekinitve zdravljenja zaradi povečanja neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika zikonotida v cerebrospinalni tekočini je bila proučevana po enurni intratekalni infuziji 1 - 10 µg zikonotida, aplicirani bolnikom s kronično bolečino. Proučevana je bila tudi plazemska farmakokinetika po intravenskem odmerku (0,3 - 10 µg/kg/24 ur). Podatki o farmakokinetiki ob intratekalnem in intravenskem načinu aplikacije so zbrani v spodnji tabeli.

Farmakokinetika zikonotida v cerebrospinalni tekočini in v plazmi (povprečje ± SD (mediana))

način aplikacije	tekoči matriks	število bolnikov	CL (ml/min)	V _d (ml)	t _{1/2} (h)
intratekalno	cerebrospinalna tekočina	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
intravensko	plazma	21	270 ± 44 (260)	30.460 ± 6.366 (29.320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

CL = očistek; V_d = volumen porazdelitve; t_{1/2} = razpolovni čas

Absorpcija

Po enurni intratekalni aplikaciji (1-10 µg) sta bili kumulativna izpostavljenost (AUC; razpon 83,6-608 ng/h/ml) in največja izpostavljenost (C_{max}; razpon 16,4 - 132 ng/ml) spremenljivi in odvisni od velikosti odmerka, vendar le delno proporcionalni velikosti odmerka. Plazemske koncentracije po kontinuirani (≥ 48 ur trajajoči) intratekalni infuziji (≤ 21,6 µg/dan) so relativno nizke in tipično nezaznavne (kar pomeni, da okrog 80 % vseh zbranih plazemskih vzorcev bolnikov z bolečino ni vsebovalo merljivih koncentracij zdravila; < 0,04 ng/ml). Akumulacija zikonotida po dolgotrajni intratekalni aplikaciji (do 9 mesecev) ni bila opažena.

Porazdelitev

Srednji volumen porazdelitve v cerebrospinalni tekočini za zikonotid (V_d 99 ml) je med volumnom cerebrospinalne tekočine v hrbtenjači (približno 75 ml) in celokupnim volumnom cerebrospinalne tekočine (približno 130 ml). Videti je, da se zikonotid do prehoda v sistemski krvni obtok porazdeli predvsem po cerebrospinalni tekočini. Po prehodu v sistemski krvni obtok se zikonotid bolj intenzivno porazdeli, plazemski volumen porazdelitve znaša približno 30 l, in se le okrog 53 % (nespecifično) veže na plazemske beljakovine.

Biotransformacija

Zikonotid je peptid, sestavljen iz 25 v naravi pojavljajočih se aminokislin z levosučno konfiguracijo, in ni videti, da bi se v cerebrospinalni tekočini presnavljal v upoštevanja vredni meri. Po prehodu v sistemski krvni obtok je pričakovati, da bo zikonotid v prvi vrsti občutljiv na proteolitično cepitev s strani različnih ubikvitarnih peptidaz/proteaz, ki so prisotne v večini organov (npr. v ledvicah, jetrih, pljučih, mišicah, itd.) in tako razgrajen na posamezne peptidne fragmente oziroma posamezne sestavne aminokisliline. Za tako nastale proste aminokisliline je pričakovati, da bodo prevzete s strani celičnih prenosnih sistemov in postale bodisi subjekt normalnega intermediarnega metabolizma bodisi substrat za konstitutivne biosintetske procese v celici. Zaradi razširjenosti teh peptidaz ni pričakovano, da bi okvara jeter ali ledvic vplivala na sistemski očistek zikonotida. Biološka aktivnost različnih pričakovanih proteolitičnih razgradnih produktov zikonotida ni bila raziskana. Ni verjetno, da bi razgradni produkti zikonotida imeli signifikantno biološko aktivnost, saj je bilo ugotovljeno, da imajo

peptidi, sestavljeni iz posameznih struktur peptidne zanke, nekajkrat manjšo vezavno afiniteto za N-tip napetostno občutljivih kalcijevih kanalčkov kakor matična spojina (zikonotid).

Izločanje

Srednji očistek zikonotida (0,38 ml/min) odgovarja hitrosti obnavljanja cerebrospinalne tekočine (turnover) pri odraslem človeku, ki znaša 0,3 do 0,4 ml/min. Zato se zdi, da se zikonotid iz cerebrospinalne tekočine v glavnem izloča ($t_{1/2} = 4,6$ h) ob prehajanju cerebrospinalne tekočine iz centralnega živčnega sistema preko arahnoidnih resic in tako preide v sistemski krvni obtok. Zaradi majhne hitrosti intratekalne infuzije in relativno hitrega plazemskega očistka zikonotida so po intratekalni aplikaciji v plazmi lahko ugotovljene le zelo nizke plazemske koncentracije. Srednji eliminacijski razpolovni čas v plazmi znaša 1,3 h. Zikonotid je peptid z relativno majhno molekularno maso ($MW = 2.639$) in se v ledvičnih glomerulih filtrira, vendar je po intravenski infuziji iz urina mogoče izolirati le minimalne količine zikonotida ($< 1\%$), ker je skoraj vsa filtrirana aktivna snov podvržena hitri endocitozi in takojšnjemu prenosu nazaj v sistemski krvni obtok.

Okvare ledvic in jeter

Formalnih študij za ocenjevanje disfunkcije ledvic ali jeter niso izvedli; vendar glede na to, da so peptidaze prisotne v raznih telesnih organih, ne pričakujemo, da bi disfunkcija ledvic ali jeter pomembno vplivala na sistemsko izpostavljenost zikonotidu.

Druge posebne skupine bolnikov

Čeprav so na razpolago le omejeni podatki, po intratekalni aplikaciji ni opaziti očitnega vpliva rase, višine, teže, spola ali starosti na koncentracijo zikonotida v cerebrospinalni tekočini.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je dovolj presegala največjo izpostavljenost pri človeku, da ti izsledki kažejo na majhen pomen za klinično uporabo.

V študijah, kjer so bile uporabljene subkronične kontinuirane intratekalne infuzije na psih in podganah, so bili učinki na obnašanje opaženi pri odmerkih, ki so ≥ 8 -krat presegali največji priporočeni klinični intratekalni infuzijski odmerek $21,6 \mu\text{g}/\text{dan}$ (preračunano na mg/kg). Ti učinki so nastopili kot posledica povečane farmakološke aktivnosti zikonotida in ne kot posledica nevrotoksičnih lezij ali toksičnega učinka na tarčni organ. Opazovanja so vključevala prehodne in reverzibilne nevrološke učinke kakor so tremor, nekoordinirani gibi ter hiper- in hipo-aktivnost.

Dolgoročne posledice kontinuiranega zaviranja N-tipa kalcijevih kanalčkov na funkcije nevronov se na poizkusnih živalih niso pokazale. Na poizkusnih živalih niso raziskovali sprememb v nevrološkem prenosu signalov. Zikonotid ni induciral bakterijske genske mutacije in ni imel genotoksičnega učinka. Dolgoročne študije za ocenitev karcinogenega potenciala zikonotida na živalih niso bile izvedene. Zikonotid *in vitro* ni induciral transformacije celic na zarodku sirskega hrčka in ni pospešil proliferacije celic (tvorba pre-neoplastičnih lezij) ali apoptoze po subkronični intratekalni aplikaciji pri psih.

V študijah plodnosti na podganah ni bilo nobenega učinka na samce, pri samicah pa so opazili zmanjšanje pri rumenih telescih, mestih implantacije in številu živih zarodkov. Pri podganah ob sistemski izpostavljenosti, ki je bila do 2.300-krat večja od največje priporočene intratekalne izpostavljenosti pri ljudeh, niso opazili neželenih učinkov na reprodukcijo samic in na post-natalni razvoj.

Zikonotid pri podganah in kuncih ob odmerkih, $<$ od 100-kratne plazemske ravni pri ljudeh, ni bil teratogen.

Ti rezultati zaradi relativno visoke sistemske izpostavljenosti, potrebne za pojav teh učinkov pri podganah in kuncih, ne nakazujejo pomembnega tveganja za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

metionin
natrijev klorid
voda za injekcije
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Rok uporabnosti med uporabo (razredčeno zdravilo)

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo znaša 60 dni pri 37 °C.

Z mikrobiološkega gledišča je potrebno zdravilo v primeru redčenja takoj prenesti v infuzijsko črpalko. Če raztopina ni uporabljena takoj, je za čas hranjenja pripravljene raztopine in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in čas shranjevanja raztopine običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi 2 °C – 8 °C, razen, če je bila raztopina pripravljena pod nadzorovanimi in validiranimi aseptičnimi pogoji.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklena viala iz nevtralnega stekla tipa 1 z zamaškom iz butil-kavčuka, prekrita s fluoriranim polimerom.

Ena viala vsebuje 1, 2 ali 5 ml raztopine za infundiranje.

Ena viala na vsebnik.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Če je potrebno redčenje, je treba zdravilo Prialt pred uporabo razredčiti z nekonzervirano 9 mg/ml (9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje pod aseptičnimi pogoji. Koncentracija zikonotida v raztopini za uporabo z infuzijsko črpalko ne sme biti nižja od 5 µg/ml pri eksterni črpalki in 25 µg/ml pri implantirani črpalki.

Priprava in ravnanje z raztopino za infundiranje ter polnjenje črpalke morajo potekati pod striktnimi aseptičnimi pogoji. Bolnik in zdravstveno osebje morajo biti večji ravnanja z zunanjim ali implantiranim infuzijskim sistemom in se zavedati potrebe po varovanju pred infekcijo.

Specifična navodila za uporabo črpalk mora zagotoviti njen proizvajalec.

Pri zgoraj navedenih koncentracijah je bilo zdravilo Prialt ob uporabi s Synchromed implantacijsko infuzijsko črpalko ali zunanjo CADD-Micro črpalko kemično in fizikalno stabilno. Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo raztopine znaša 14 dni pri 37 °C pri uporabi Synchromed črpalke, ki predhodno še ni bila v stiku z zdravilom. Začetno polnitev je torej potrebno zamenjati po 14 dneh.

V Synchromed črpalki, ki je bila prej že izpostavljena zdravilu, je bilo zdravilo Prialt stabilno 60 dni pri 37 °C. V CADD-Micro črpalki je bila stabilnost dokazana za 21 dni uporabe pri sobni temperaturi.

Tehnični podatki so navedeni samo v informacijo in ne smejo omejiti izbire zdravstvenega delavca. Za aplikacijo zdravila Prialt morajo biti uporabljene s CE označene črpalke, ekvivalentne Synchromed in CADD-Micro črpalke.

Črpalke, ki so bile prej uporabljene za aplikacijo drugih zdravil, morajo biti pred polnjenjem z zdravilom Prialt trikrat izprane z 9 mg/ml (9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje (nekonzervirano). Ker zikonotid pod vplivom kisika lahko razpade, je potrebno dostop kisika v rezervoar črpalke ali vložka zmanjšati na minimum.

Pred začetkom terapije mora biti implantacijska črpalka trikrat izprana z 2 ml zdravila Prialt v koncentraciji 25 µg/ml. Koncentracija zdravila Prialt v neizprani črpalki se lahko zmanjša zaradi adsorpcije na površine naprave in/ali razredčitve v rezidualnem prostoru naprave. Zaradi tega je po prvi uporabi zdravila Prialt po 14 dneh potrebno izprazniti črpalko in jo ponovno napolniti s svežo raztopino. Nato je potrebno črpalko izprazniti in ponovno napolniti vsakih 60 dni.

Zdravilo Prialt je treba pred uporabo vizualno kontrolirati glede prisotnosti delcev in spremembe barve raztopine. V primeru spremembe barve, motnosti ali prisotnosti delcev se raztopina ne sme uporabiti.

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/04/302/001 – 1 ml raztopina za infundiranje
EU/1/04/302/002 – 2 ml raztopina za infundiranje
EU/1/04/302/003 – 5 ml raztopina za infundiranje

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. februar 2005
Datum zadnjega podaljšanja: 18. september 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

HWI pharma services GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Prialt 25 mikrogramov/ml raztopina za infundiranje
zikonotid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml raztopine vsebuje 25 mikrogramov zikonotida (v obliki acetata).
Ena viala vsebuje 500 mikrogramov zikonotida (v obliki acetata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

metionin, natrijev klorid, voda za injekcije, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za infundiranje.

1 viala po 20 ml
500 mikrogramov/20 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intratekalna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev
zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/302/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**VIALA****1. IME ZDRAVILA**

Prialt 25 µg/ml raztopina za infundiranje
zikonotid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml raztopine vsebuje 25 mikrogramov zikonotida (v obliki acetata).
Ena viala vsebuje 500 mikrogramov zikonotida (v obliki acetata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

metionin, natrijev klorid, voda za injekcije, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za infundiranje.

1 viala po 20 ml
500 mikrogramov/20 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intratekalna uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/04/302/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA

1. IME ZDRAVILA

Prialt 100 mikrogramov/ml raztopina za infundiranje
zikonotid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml:

En ml raztopine vsebuje 100 mikrogramov zikonotida (v obliki acetata).
Ena viala vsebuje 100 mikrogramov zikonotida (v obliki acetata).

2 ml:

En ml raztopine vsebuje 100 mikrogramov zikonotida (v obliki acetata).
Ena viala vsebuje 200 mikrogramov zikonotida (v obliki acetata).

5 ml:

En ml raztopine vsebuje 100 mikrogramov zikonotida (v obliki acetata).
Ena viala vsebuje 500 mikrogramov zikonotida (v obliki acetata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

metionin, natrijev klorid, voda za injekcije, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za infundiranje.

1 ml:

1 viala po 1 ml
1 ml
100 mikrogramov/1 ml

2 ml:

1 viala po 2 ml
2 ml
200 mikrogramov/2 ml

5 ml:

1 viala po 5 ml
5 ml
500 mikrogramov/5 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intratekalna uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

1 ml:

EU/1/04/302/001

2 ml:

EU/1/04/302/002

5 ml:

EU/1/04/302/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Prialt 100 µg/ml infuzija
zikonotid
intratekalna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

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. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Prialt 25 mikrogramov/ml raztopina za infundiranje zikonotid

Pred začetkom prejemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Prialt in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Prialt
3. Kako uporabljati zdravilo Prialt
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Prialt
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Prialt in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Prialt vsebuje zdravilno učinkovino zikonotid, ki spada v skupino zdravil, ki se imenujejo analgetiki ali zdravila proti bolečinam. Zdravilo Prialt se uporablja za zdravljenje močne, dolgotrajne bolečine pri odraslih, ki potrebujejo zdravilo proti bolečinam z intratekalno injekcijo (injekcija v prostor, ki obdaja hrbtenjačo in možgane).

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Prialt

Zdravila Prialt ne smete prejeti

- če ste alergični na zikonotid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če prejemate zdravila proti raku v prostor okrog hrbtenjače;
- če ste kadar koli med uporabo zikonotida poskušali narediti samomor ali pa ste razmišljali o njem.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki morajo pred začetkom intratekalnega zdravljenja z zikonotidom, med njim in po njem ter takoj ob pojavu kakršnih koli znakov ali simptomov depresije opraviti nevropsihiatrični pregled.

Skrbniki se morajo takoj obrniti na zdravnika, če se pri bolniku pojavijo simptomi neželenega učinka, ki bi lahko bil življenjsko nevaren.

Pred začetkom prejemanja zdravila Prialt se posvetujte z zdravnikom.

- Učinki dolgoročne uporabe zdravila Prialt so zaenkrat nejasni in možnosti toksičnih učinkov na podaljšano hrbtenjačo še niso izključili. V primeru potrebe po dolgoročnem zdravljenju bo morda potrebno spremljanje (o tem bo odločil zdravnik).
- Če prejemate zdravilo Prialt preko črpalke, ki jo nosite izven svojega telesa, je pomembno, da enkrat na dan preverite, če na mestu vstopa cevke v vaše telo ni prišlo do znakov infekcije.
- Če okrog cevke opazite znake infekcije, kot je na primer rdečina, otekanje, bolečina ali izloček, nemudoma obvestite zdravnika in poskrbite, da se začne infekcija zdraviti.
- Če področje okrog cevke postane občutljivo, ne da bi opazili znake infekcije, čim prej poiščite nasvet zdravnika, ker občutljivost lahko predstavlja zgodnji znak infekcije.
- Če prejemate zdravilo Prialt preko črpalke, ki jo nosite izven svojega telesa, in se infuzijski sistem na katerem koli mestu prekine, se nemudoma povežite z zdravnikom ali medicinsko sestro.

- Če imate kateregakoli od naslednjih simptomov: visoko temperaturo, glavobol, otrdel vrat, utrujenost, zmedenost, slabost, bruhanje ali občasne krče, so to lahko znaki meningitisa. Če občutite kateregakoli od zgoraj naštetih simptomov, morate nemudoma obvestiti zdravnika.
- Če opazite kakršno koli neželeno spremembo v razmišljanju, razpoloženju ali pomnjenju, obvestite zdravnika.
- Če prejemate kemoterapijo, obvestite zdravnika.
- Lahko boste imeli zvišano aktivnost encima, ki mu rečemo kreatin kinaza, v krvi in zdravnik bo morda želel preverjati njegovo aktivnost, čeprav zvišanje ponavadi ne povzroča nobenih simptomov ali težav. Poleg tega boste morda imeli občasno težave z mišicami. V takem primeru morate nemudoma obvestiti zdravnika, ker se bo morda odločil za prenehanje zdravljenja z zdravilom Prialt.
- Nemudoma obvestite zdravnika, če se pri vas po zdravljenju pojavi kateri od naslednjih simptomov: nenadno sopenje, težave pri dihanju, bolečina v prsnem košu, otekanje vek, obraza ali ustnic, izpuščaji ali srbenje (predvsem, kadar se pojavi po vsem telesu). To bi lahko bili znaki težke alergijske reakcije.
- Pri bolnikih z močno kronično bolečino sta samomor in poskus samomora pogostejša kot v splošni populaciji. Zdravilo Prialt lahko pri občutljivih bolnikih povzroči ali poglobi depresijo s tveganjem za samomor. Če imate depresijo ali anamnezo depresije, o tem obvestite svojega zdravstvenega delavca, preden vam začnejo dajati zdravilo Prialt. Če po začetku prejemanja zdravila Prialt opazite pri sebi poslabšanje depresije ali imate kakšne druge simptome, ki vplivajo na vaše razpoloženje, obvestite svojega zdravstvenega delavca.
- Med prejemanjem zdravila utegnete občutiti dremavost ali pa se morda ne boste popolnoma zavedali svoje okolice. Če se to zgodi, morate nemudoma obvestiti zdravnika, ker se bo morda odločil za prenehanje zdravljenja z zdravilom Prialt.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Prialt pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo Prialt

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo (na primer baklofen, ki se uporablja za zdravljenje spastičnosti mišic, klonidin, ki se uporablja za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka, bupivakain, ki se uporablja za lokalno anestezijo, morfin, ki se uporablja za blaženje bolečine, propofol, ki se uporablja za splošno anestezijo, ali katero koli zdravilo, ki se uporablja z intratekalno injekcijo (injekcija v prostor, ki obkroža hrbtenjačo in možgane)). Če prejemate zdravilo Prialt hkrati z nekaterimi drugimi zdravili proti bolečinam, lahko občutite omotico.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Prialt ni priporočljivo v nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri uporabi zdravila Prialt so poročali, da povzroča zmedenost in zaspanost. Pred upravljanem vozil ali strojev se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Prialt vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na največji priporočeni intratekalni odmerek (21,6 mikrograma/dan), kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Prialt

Vaše zdravljenje z zdravilom Prialt bo izvajal zdravnik, ki ima izkušnje z dajanjem zdravil v prostor okrog hrbtenjače in z uporabo implantacijskih in zunanjih infuzijskih črpalk.

Priporočeni začetni odmerek je *največ* 2,4 mikrograma na dan. Zdravnik vam bo morda zelo počasi prilagodil odmerek zdravila Prialt glede na jakost vaše bolečine in ga večal po največ 2,4 mikrograma/dan. Največji odmerek znaša 21,6 mikrograma/dan. Na začetku zdravljenja bo zdravnik morda povečeval vaš odmerek na vsaka 1 do 2 ali več dni. Če bi bili neželeni učinki preveliki, se po potrebi odmerek lahko zmanjša ali injiciranje ustavi.

Zdravilo Prialt se v obliki zelo počasne kontinuirane injekcije injicira v prostor, ki obdaja hrbtenjačo (intratekalna uporaba). Zdravilo vam bo aplicirano kontinuirano preko črpalke, ki je bodisi vstavljena v vašo trebušno steno ali jo nosite zunanje v posebni vrečki okrog pasu. Vaš zdravnik se bo z vami pogovoril o tem, katera črpalka bo za vas najbolj primerna in kdaj jo boste morali ponovno napolniti.

Lajšanje bolečin je mogoče doseči postopoma po korakih z zelo počasnim prilagajanjem odmerka zdravila Prialt. Če občutite, da so vaše bolečine kljub prejemanju zdravila Prialt premočne ali neželeni učinki preveliki, se pogovorite z zdravnikom.

Preden boste dobili zdravilo Prialt, se bo zdravnik morda odločil za postopno ukinitve dajanja opiatov (drugih vrst zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje bolečine) v vašo hrbtenjačo in jih nadomestil z drugimi zdravili proti bolečinam.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Prialt, kot bi smeli

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Prialt od tistega, ki ga je vaš zdravnik določil, se boste morda počutili slabo in opazili znake, kot je zmedenost, težave pri govoru, težave ob iskanju prave besede, pretirano tresenje, vrtoglavico, pretirano zaspanost, občutek slabosti ali bruhanje. Če pride do tega, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali odidite v bolnišnico.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Nemudoma povejte zdravniku, če opazite te resne neželene učinke, ker boste mogoče potrebovali nujno medicinsko zdravljenje.

- Meningitis (lahko se pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov) – je vnetje možganskih in hrbtenjačnih ovojnic, ki ga navadno povzroči okužba. Simptomi meningitisa so glavobol, trd vrat, preobčutljivost za močno svetlobo (fotofobija), vročina, bruhanje, zmedenost in zaspanost.
- Epileptični napadi (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov) – pri epileptičnih napadih se bolnikovo telo hitro in nenadzorovano trese. Med napadom se bolnikove mišice kar naprej krčijo in sproščajo in bolnik lahko izgubi zavest.
- Samomorilne misli ali poskus samomora (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Rabdomioliza (lahko se pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov) – je razpadanje mišičnih vlaken, ki lahko povzroči okvaro ledvic. Simptomi rabdomiolize so nenormalna barva seča (rjavo obarvan), zmanjšano nastajanje seča, šibkost mišic, bolečine v mišicah in občutljivost mišic.
- Koma (lahko se pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov) – je stanje nezavesti, v kateri se bolnik s težavo odziva ali zbudi.

- Anafilaktična reakcija (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) – je huda alergijska reakcija, katere znaki so nenadno sopenje, težave pri dihanju, bolečina v prsnem košu, otekanje vek, obraza ali ustnic, izpuščaj ali srbenje (še posebej, če prizadene vse telo).

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Zmedenost, omotica, zamegljen vid, glavobol, hitro premikanje oči, izguba ali prizadetost spomina (pozabljivost), bruhanje, slabost, splošna oslabelost in dremavost

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

Zmanjšanje teka, anksioznost ali okrepljena anksioznost, halucinacije, nezmožnost zaspati ali spati, vznemirjenje, dezorientacija, depresija ali poslabšanje depresije, nervoznost, nihanje razpoloženja, spremembe mentalnega statusa (nenormalno razmišljanje, zmedenost), preganjavica, razdražljivost, poslabšanje zmedenosti, težave pri učenju, pomnjenju ali razmišljanju, odsotnost refleksov ali okrnjeni refleksi, težave z izražanjem in razumevanjem besed, nerazločen govor, težave pri govorjenju ali izguba sposobnosti govorjenja, medlost (lenoba), prizadet občutek za ravnotežje ali koordinacijo, pekoči občutki, zvečani nenormalni občutki, zmanjšana stopnja zavesti (neodzivnost ali rob nezavesti), sedacija, težave pri koncentraciji, težave z vonjanjem, čuden okus ali izguba sposobnosti okušanja, tresenje, mravljinčenje, dvojen vid, motnje vida, neprenašanje svetlobe, tinitus (zvonjenje v ušesih), omotica ali občutek vrtooglavice, omotičnost ali vrtoglavost v stoječem položaju, nizek krvni tlak, kratka sapa, suha usta, bolečine v trebuhu, poslabšanje slabosti, driska, zaprtje, potenje, srbenje, mišična šibkost, mišični krči, bolečine v mišicah ali sklepih, oteženo ali boleče uriniranje, težave ob začetku uriniranja ali nadzorovanju uriniranja, občutek živčnosti, padanje, bolečine ali okrepitev bolečine, utrujenost, občutek mraza, potenje obraza, nog ali stopal, bolečine v prsnem košu, spremembe krvnih vrednosti, poslabšanje mentalnih sposobnosti in zmanjšanje telesne mase

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

Sepsa (okužba v krvnem obtoku), delirij (občutek duševne zmedenosti), psihotične motnje (nenormalno razmišljanje in dožemanje), motnje mišljenja, nenormalne sanje, inkoherenca (nezmožnost uvida), izguba zavesti, stupor (neodzivnost za dražljaje), možganska kap, encefalopatija (bolezen možganov), agresivnost, nenormalen srčni ritem, težave pri dihanju, dispepsija, izpuščaj, vnetje mišic, bolečine v hrbtu, trzanje mišic, bolečine v vratu, akutna odpoved ledvic, nenormalen srčni zapis (EKG), zvišana telesna temperatura, težave pri hoji

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Prialt

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in ovojnini poleg oznake »Uporabno do«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo znaša 60 dni pri temperaturi 37 °C.

Z mikrobiološkega gledišča je potrebno zdravilo v primeru redčenja takoj prenesti v infuzijsko črpalko. Če raztopina ni uporabljena takoj, je za čas hranjenja pripravljene raztopine in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in čas shranjevanja raztopine običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi 2 °C - 8 °C, razen, če je bila raztopina pripravljena pod nadzorovanimi in validiranimi aseptičnimi pogoji.

Ne uporabite tega zdravila, če opazite kakšno obarvanost ali motnost ali delce v raztopini.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Prialt

- Učinkovina je zikonotid.
- En mililiter raztopine vsebuje 25 mikrogramov zikonotida (v obliki acetata).
- Ena 20-ml viala vsebuje 500 mikrogramov zikonotida (v obliki acetata).
- Druge sestavine zdravila so metionin, natrijev klorid, voda za injekcije, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid.

Izgled zdravila Prialt in vsebina pakiranja

Zdravilo Prialt je raztopina za infundiranje (infuzija). Raztopina je bistra in brezbarvna. Zdravilo Prialt je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo posamezno 20 ml vialo.

Imetnik dovoljenja za promet:

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Nemčija

Proizvajalec:

HWI pharma services GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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)

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom**

Zdravilo Prialt je na razpolago v obliki prozorne, brezbarvne raztopine v vialah za enkratno uporabo. Pred uporabo je treba optično preveriti, da raztopina ne vsebuje trdnih delcev in da njena barva ni spremenjena. Če je raztopina motna, drugačne barve ali vsebuje trdne delce, se je ne sme uporabiti.

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Če je potrebno redčenje, je treba zdravilo Prialt pred uporabo razredčiti z nekonzervirano 9 mg/ml (9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje pod aseptičnimi pogoji. Koncentracija zikonotida v raztopini za uporabo z infuzijsko črpalko ne sme biti nižja od 5 µg/ml pri eksterni črpalki in 25 µg/ml pri implantirani črpalki.

Priprava in ravnanje z raztopino za infundiranje ter polnjenje črpalke morajo potekati pod striktnimi aseptičnimi pogoji. Bolnik in zdravstveno osebje morajo biti večji ravnanja z zunanjim ali implantiranim infuzijskim sistemom in se zavedati potrebe po varovanju pred infekcijo.

Specifična navodila za uporabo črpalk mora zagotoviti njen proizvajalec.

Pri zgoraj navedenih koncentracijah je bilo zdravilo Prialt ob uporabi s Synchronomed implantacijsko infuzijsko črpalko ali zunanjo CADD-Micro črpalko kemično in fizikalno stabilno. Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo raztopine znaša 14 dni pri 37 °C pri uporabi Synchronomed črpalke, ki predhodno še ni bila v stiku z zdravilom. Začetno polnitev je torej potrebno zamenjati po 14 dneh.

V Synchronomed črpalki, ki je bila prej že izpostavljena zdravilu, je bilo zdravilo Prialt stabilno 60 dni pri 37 °C. V CADD-Micro črpalki je bila stabilnost dokazana za 21 dni uporabe pri sobni temperaturi.

Tehnični podatki so navedeni samo v informacijo in ne smejo omejiti izbire zdravstvenega delavca. Za aplikacijo zdravila Prialt morajo biti uporabljene s CE označene črpalke, ekvivalentne Synchronomed in CADD-Micro črpalke.

Črpalke, ki so bile prej uporabljene za aplikacijo drugih zdravil, morajo biti pred polnjenjem z zdravilom Prialt trikrat izprane z 9 mg/ml (9 %) raztopino natrijevega klorida za injekcije (neKonzervirano). Ker zikonotid pod vplivom kisika lahko razpade, je potrebno dostop kisika v rezervoar črpalke ali vložka zmanjšati na minimum.

Pred začetkom terapije mora biti implantacijska črpalka trikrat izprana z 2 ml zdravila Prialt v koncentraciji 25 µg/ml. Koncentracija zdravila Prialt v neizprani črpalki se lahko zmanjša zaradi adsorpcije na površine naprave in/ali razredčitve v rezidualnem prostoru naprave. Zaradi tega je po prvi uporabi zdravila Prialt po 14 dneh potrebno izprazniti črpalko in jo ponovno napolniti s svežo raztopino. Nato je potrebno črpalko izprazniti in ponovno napolniti vsakih 60 dni.

Navodilo za uporabo

Prialt 100 mikrogramov/ml raztopina za infundiranje zikonotid

Pred začetkom prejemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Prialt in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Prialt
3. Kako uporabljati zdravilo Prialt
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Prialt
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Prialt in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Prialt vsebuje zdravilno učinkovino zikonotid, ki spada v skupino zdravil, ki se imenujejo analgetiki ali zdravila proti bolečinam. Zdravilo Prialt se uporablja za zdravljenje močne, dolgotrajne bolečine pri odraslih, ki potrebujejo zdravilo proti bolečinam z intratekalno injekcijo (injekcija v prostor, ki obdaja hrbtenjačo in možgane).

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Prialt

Zdravila Prialt ne smete prejeti

- če ste alergični na zikonotid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če prejemate zdravila proti raku v prostor okrog hrbtenjače;
- če ste kadar koli med uporabo zikonotida poskušali narediti samomor ali pa ste razmišljali o njem.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki morajo pred začetkom intratekalnega zdravljenja z zikonotidom, med njim in po njem ter takoj ob pojavu kakršnih koli znakov ali simptomov depresije opraviti nevropsihiatrični pregled.

Skrbniki se morajo takoj obrniti na zdravnika, če se pri bolniku pojavijo simptomi neželenega učinka, ki bi lahko bil življenjsko nevaren.

Pred začetkom prejemanja zdravila Prialt se posvetujte z zdravnikom.

- Učinki dolgoročne uporabe zdravila Prialt so zaenkrat nejasni in možnosti toksičnih učinkov na podaljšano hrbtenjačo še niso izključili. V primeru potrebe po dolgoročnem zdravljenju bo morda potrebno spremljanje (o tem bo odločil zdravnik).
- Če prejemate zdravilo Prialt preko črpalke, ki jo nosite izven svojega telesa, je pomembno, da enkrat na dan preverite, če na mestu vstopa cevke v vaše telo ni prišlo do znakov infekcije.
- Če okrog cevke opazite znake infekcije, kot je na primer rdečina, otekanje, bolečina ali izloček, nemudoma obvestite zdravnika in poskrbite, da se začne infekcija zdraviti.
- Če področje okrog cevke postane občutljivo, ne da bi opazili znake infekcije, čim prej poiščite nasvet zdravnika, ker občutljivost lahko predstavlja zgodnji znak infekcije.
- Če prejemate zdravilo Prialt preko črpalke, ki jo nosite izven svojega telesa, in se infuzijski sistem na katerem koli mestu prekine, se nemudoma povežite z zdravnikom ali medicinsko sestro.

- Če imate kateregakoli od naslednjih simptomov: visoko temperaturo, glavobol, otrdel vrat, utrujenost, zmedenost, slabost, bruhanje ali občasne krče, so to lahko znaki meningitisa. Če občutite kateregakoli od zgoraj naštetih simptomov, morate nemudoma obvestiti zdravnika.
- Če opazite kakršno koli neželeno spremembo v razmišljanju, razpoloženju ali pomnjenju, obvestite zdravnika.
- Če prejemate kemoterapijo, obvestite zdravnika.
- Lahko boste imeli zvišano aktivnost encima, ki mu rečemo kreatin kinaza, v krvi in zdravnik bo morda želel preverjati njegovo aktivnost, čeprav zvišanje ponavadi ne povzroča nobenih simptomov ali težav. Poleg tega boste morda imeli občasno težave z mišicami. V takem primeru morate nemudoma obvestiti zdravnika, ker se bo morda odločil za prenehanje zdravljenja z zdravilom Prialt.
- Nemudoma obvestite zdravnika, če se pri vas po zdravljenju pojavi kateri od naslednjih simptomov: nenadno sopenje, težave pri dihanju, bolečina v prsnem košu, otekanje vek, obraza ali ustnic, izpuščaj ali srbenje (predvsem, kadar se pojavi po vsem telesu). To bi lahko bili znaki težke alergijske reakcije.
- Pri bolnikih z močno kronično bolečino sta samomor in poskus samomora pogostejša kot v splošni populaciji. Zdravilo Prialt lahko pri občutljivih bolnikih povzroči ali poglobi depresijo s tveganjem za samomor. Če imate depresijo ali anamnezo depresije, o tem obvestite svojega zdravstvenega delavca, preden vam začnejo dajati zdravilo Prialt. Če po začetku prejemanja zdravila Prialt opazite pri sebi poslabšanje depresije ali imate kakšne druge simptome, ki vplivajo na vaše razpoloženje, obvestite svojega zdravstvenega delavca.
- Med prejemanjem zdravila utegnete občutiti dremavost ali pa se morda ne boste popolnoma zavedali svoje okolice. Če se to zgodi, morate nemudoma obvestiti zdravnika, ker se bo morda odločil za prenehanje zdravljenja z zdravilom Prialt.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Prialt pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo Prialt

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo (na primer baklofen, ki se uporablja za zdravljenje spastičnosti mišic, klonidin, ki se uporablja za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka, bupivakain, ki se uporablja za lokalno anestezijo, morfin, ki se uporablja za blaženje bolečine, propofol, ki se uporablja za splošno anestezijo, ali katero koli zdravilo, ki se uporablja z intratekalno injekcijo (injekcija v prostor, ki obkroža hrbtenjačo in možgane)). Če prejemate zdravilo Prialt hkrati z nekaterimi drugimi zdravili proti bolečinam, lahko občutite omotico.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Prialt ni priporočljivo v nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri uporabi zdravila Prialt so poročali, da povzroča zmedenost in zaspanost. Pred upravljanem vozil ali strojev se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Prialt vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na največji priporočeni intratekalni odmerek (21,6 mikrograma/dan), kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Prialt

Vaše zdravljenje z zdravilom Prialt bo izvajal zdravnik, ki ima izkušnje z dajanjem zdravil v prostor okrog hrbtenjače in z uporabo implantacijskih in zunanjih infuzijskih črpalk.

Priporočeni začetni odmerek je *največ* 2,4 mikrograma na dan. Zdravnik vam bo morda zelo počasi prilagodil odmerek zdravila Prialt glede na jakost vaše bolečine in ga večal po največ 2,4 mikrograma/dan. Največji odmerek znaša 21,6 mikrograma/dan. Na začetku zdravljenja bo zdravnik morda povečeval vaš odmerek na vsaka 1 do 2 ali več dni. Če bi bili neželeni učinki preveliki, se po potrebi odmerek lahko zmanjša ali injiciranje ustavi.

Zdravilo Prialt se v obliki zelo počasne kontinuirane injekcije injicira v prostor, ki obdaja hrbtenjačo (intratekalna uporaba). Zdravilo vam bo aplicirano kontinuirano preko črpalke, ki je bodisi vstavljena v vašo trebušno steno ali jo nosite zunanje v posebni vrečki okrog pasu. Vaš zdravnik se bo z vami pogovoril o tem, katera črpalka bo za vas najbolj primerna in kdaj jo boste morali ponovno napolniti.

Lajšanje bolečin je mogoče doseči postopoma po korakih z zelo počasnim prilagajanjem odmerka zdravila Prialt. Če občutite, da so vaše bolečine kljub prejemanju zdravila Prialt premočne ali neželeni učinki preveliki, se pogovorite z zdravnikom.

Preden boste dobili zdravilo Prialt, se bo zdravnik morda odločil za postopno ukinitve dajanja opiatov (drugih vrst zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje bolečine) v vašo hrbtenjačo in jih nadomestil z drugimi zdravili proti bolečinam.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Prialt, kot bi smeli

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Prialt od tistega, ki ga je vaš zdravnik določil, se boste morda počutili slabo in opazili znake, kot je zmedenost, težave pri govoru, težave ob iskanju prave besede, pretirano tresenje, vrtoglavico, pretirano zaspanost, občutek slabosti ali bruhanje. Če pride do tega, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali odidite v bolnišnico.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Nemudoma povejte zdravniku, če opazite te resne neželene učinke, ker boste mogoče potrebovali nujno medicinsko zdravljenje.

- Meningitis (lahko se pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov) – je vnetje možganskih in hrbtenjačnih ovojnic, ki ga navadno povzroči okužba. Simptomi meningitisa so glavobol, trd vrat, preobčutljivost za močno svetlobo (fotofobija), vročina, bruhanje, zmedenost in zaspanost.
- Epileptični napadi (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov) – pri epileptičnih napadih se bolnikovo telo hitro in nenadzorovano trese. Med napadom se bolnikove mišice kar naprej krčijo in sproščajo in bolnik lahko izgubi zavest.
- Samomorilne misli ali poskus samomora (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Rabdomioliza (lahko se pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov) – je razpadanje mišičnih vlaken, ki lahko povzroči okvaro ledvic. Simptomi rabdomiolize so nenormalna barva seča (rjavo obarvan), zmanjšano nastajanje seča, šibkost mišic, bolečine v mišicah in občutljivost mišic.
- Koma (lahko se pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov) – je stanje nezavesti, v kateri se bolnik s težavo odziva ali zbudi.

- Anafilaktična reakcija (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) – je huda alergijska reakcija, katere znaki so nenadno sopenje, težave pri dihanju, bolečina v prsnem košu, otekanje vek, obraza ali ustnic, izpuščaj ali srbenje (še posebej, če prizadene vse telo).

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Zmedenost, omotica, zamegljen vid, glavobol, hitro premikanje oči, izguba ali prizadetost spomina (pozabljenost), bruhanje, slabost, splošna oslabeledost in dremavost

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

Zmanjšanje teka, anksioznost ali okrepljena anksioznost, halucinacije, nezmožnost zaspati ali spati, vznemirjenje, dezorientacija, depresija ali poslabšanje depresije, nervoznost, nihanje razpoloženja, spremembe mentalnega statusa (nenormalno razmišljanje, zmedenost), preganjavica, razdražljivost, poslabšanje zmedenosti, težave pri učenju, pomnjenju ali razmišljanju, odsotnost refleksov ali okrnjeni refleksi, težave z izražanjem in razumevanjem besed, nerazločen govor, težave pri govorjenju ali izguba sposobnosti govorjenja, medlost (lenoba), prizadet občutek za ravnotežje ali koordinacijo, pekoči občutki, zvečani nenormalni občutki, zmanjšana stopnja zavesti (neodzivnost ali rob nezavesti), sedacija, težave pri koncentraciji, težave z vonjanjem, čuden okus ali izguba sposobnosti okušanja, tresenje, mravljinčenje, dvojen vid, motnje vida, neprenašanje svetlobe, tinitus (zvonjenje v ušesih), omotica ali občutek vrtočlavičice, omotičnost ali vrtočlavost v stoječem položaju, nizek krvni tlak, kratka sapa, suha usta, bolečine v trebuhu, poslabšanje slabosti, driska, zaprtje, potenje, srbenje, mišična šibkost, mišični krči, bolečine v mišicah ali sklepkih, oteženo ali boleče uriniranje, težave ob začetku uriniranja ali nadzorovanju uriniranja, občutek živčnosti, padanje, bolečine ali okrepitev bolečine, utrujenost, občutek mraza, potenje obraza, nog ali stopal, bolečine v prsnem košu, spremembe krvnih vrednosti, poslabšanje mentalnih sposobnosti in zmanjšanje telesne mase

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

Sepsa (okužba v krvnem obtoku), delirij (občutek duševne zmedenosti), psihotične motnje (nenormalno razmišljanje in dojemanje), motnje mišljenja, nenormalne sanje, inkoherenca (nezmožnost uvida), izguba zavesti, stupor (neodzivnost za dražljaje), možganska kap, encefalopatija (bolezen možganov), agresivnost, nenormalen srčni ritem, težave pri dihanju, dispepsija, izpuščaj, vnetje mišic, bolečine v hrbtu, trzanje mišic, bolečine v vratu, akutna odpoved ledvic, nenormalen srčni zapis (EKG), zvišana telesna temperatura, težave pri hoji

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Prialt

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in ovojnini poleg oznake »Uporabno do«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo znaša 60 dni pri temperaturi 37 °C.

Z mikrobiološkega gledišča je potrebno zdravilo v primeru redčenja takoj prenesti v infuzijsko črpalko. Če raztopina ni uporabljena takoj, je za čas hranjenja pripravljene raztopine in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in čas shranjevanja raztopine običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi 2 °C - 8 °C, razen, če je bila raztopina pripravljena pod nadzorovanimi in validiranimi aseptičnimi pogoji.

Ne uporabite tega zdravila, če opazite kakšno obarvanost ali motnost ali delce v raztopini.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Prialt

- Učinkovina je zikonotid.
- En mililiter raztopine vsebuje 100 mikrogramov zikonotida (v obliki acetata).
- Ena 1-ml viala vsebuje 100 mikrogramov učinkovine; ena 2-ml viala vsebuje 200 mikrogramov učinkovine; ena 5-ml viala vsebuje 500 mikrogramov učinkovine.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so metionin, natrijev klorid, voda za injekcije, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid.

Izgled zdravila Prialt in vsebina pakiranja

Zdravilo Prialt je raztopina za infundiranje (infuzija). Raztopina je bistra in brezbarvna. Zdravilo Prialt je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo posamezno 1-ml, 2-ml ali 5-ml vialo. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet:

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Nemčija

Proizvajalec:

HWI pharma services GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Tél/Tel: +49 (0)30 338427-0
info.germany@estev.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)

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom**

Zdravilo Prialt je na razpolago v obliki prozorne, brezbarvne raztopine v vialah za enkratno uporabo. Pred uporabo je treba optično preveriti, da raztopina ne vsebuje trdnih delcev in da njena barva ni spremenjena. Če je raztopina motna, drugačne barve ali vsebuje trdne delce, se je ne sme uporabiti.

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljenemu zdravilu ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Če je potrebno redčenje, je treba zdravilo Prialt pred uporabo razredčiti z nekonzervirano 9 mg/ml (9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje pod aseptičnimi pogoji. Koncentracija zikonotida v raztopini za uporabo z infuzijsko črpalko ne sme biti nižja od 5 µg/ml pri eksterni črpalki in 25 µg/ml pri implantirani črpalki.

Priprava in ravnanje z raztopino za infundiranje ter polnjenje črpalke morajo potekati pod striktnimi aseptičnimi pogoji. Bolnik in zdravstveno osebje morajo biti večji ravnanja z zunanjim ali implantiranim infuzijskim sistemom in se zavedati potrebe po varovanju pred infekcijo.

Specifična navodila za uporabo črpalk mora zagotoviti njen proizvajalec.

Pri zgoraj navedenih koncentracijah je bilo zdravilo Prialt ob uporabi s Synchronomed implantacijsko infuzijsko črpalko ali zunanjo CADD-Micro črpalko kemično in fizikalno stabilno. Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo raztopine znaša 14 dni pri 37 °C pri uporabi Synchronomed črpalke, ki predhodno še ni bila v stiku z zdravilom. Začetno polnitev je torej potrebno zamenjati po 14 dneh.

V Synchronomed črpalki, ki je bila prej že izpostavljena zdravilu, je bilo zdravilo Prialt stabilno 60 dni pri 37°C. V CADD-Micro črpalki je bila stabilnost dokazana za 21 dni uporabe pri sobni temperaturi.

Tehnični podatki so navedeni samo v informacijo in ne smejo omejiti izbire zdravstvenega delavca. Za aplikacijo zdravila Prialt morajo biti uporabljene s CE označene črpalke, ekvivalentne Synchronomed in CADD-Micro črpalke.

Črpalke, ki so bile prej uporabljene za aplikacijo drugih zdravil, morajo biti pred polnjenjem z zdravilom Prialt trikrat izprane z 9 mg/ml (9 %) raztopino natrijevega klorida za injekcije (neKonzervirano). Ker zikonotid pod vplivom kisika lahko razpade, je potrebno dostop kisika v rezervoar črpalke ali vložka zmanjšati na minimum.

Pred začetkom terapije mora biti implantacijska črpalka trikrat izprana z 2 ml zdravila Prialt v koncentraciji 25 µg/ml. Koncentracija zdravila Prialt v neizprani črpalki se lahko zmanjša zaradi adsorpcije na površine naprave in/ali razredčitve v rezidualnem prostoru naprave. Zaradi tega je po prvi uporabi zdravila Prialt po 14 dneh potrebno izprazniti črpalko in jo ponovno napolniti s svežo raztopino. Nato je potrebno črpalko izprazniti in ponovno napolniti vsakih 60 dni.