PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Prialt 25 mikrograma/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 25 µg zikonotida (u obliku zikonotidacetata).

Jedna bočica od 20 ml sadrži 500 µg zikonotida (u obliku zikonotidacetata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju (infuzija).

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Prialt je indiciran za liječenje teške, kronične boli u odraslih kojima je potrebna intratekalna analgezija.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje zikonotidom smiju provoditi samo liječnici s iskustvom u intratekalnoj primjeni lijekova.

U bolesnika je potrebno provoditi neuropsihijatrijske procjene prije, nakon početka i tijekom intratekalne primjene zikonotida te odmah u slučaju pojave znakova ili simptoma depresije (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.8 i 5.1).

Doziranje

Uvođenje doze

Doziranje zikonotida mora se započeti dozom *ne većom od* 2,4 µg/dan te titrirati individualno za svakog bolesnika na temelju odgovora na analgeziju i nuspojava.

Titracija doze

Prilikom svake titracije doze, potrebno je procijeniti potrebnu dozu te prilagoditi brzinu protoka na infuzijskoj pumpi kako bi se postiglo novo doziranje.

Titriranje doze u bolesnika može se provoditi u povećanjima od ≤ 2,4 µg/dan, do maksimalne doze od 21,6 µg/dan. Najmanji interval između povećanja doza iznosi 24 sata, a preporučeni interval, iz sigurnosnih razloga, iznosi 48 sati ili više.
Maksimalna dnevna doza iznosi 21,6 µg/dan (0,9 µg/h).

Medijan doze kojom se postigao odgovor u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima iznosio je otprilike 6,0 µg/dan te je u otprilike 75 % bolesnika s odgovorom bila potrebna doza ≤ 9,6 µg/dan. Međutim, radi ograničavanja javljanja ozbiljnih nuspojava, prijave iz kliničke prakse pokazuju da u bolesnika s odgovorom može biti potrebna manja dnevna doza od otprilike 3,0 do 4,5 µg/dan ili manja.

Dozu intratekalnog zikonotida potrebno je prilagoditi jačini boli, bolesnikovom odgovoru na liječenje te nastanku nuspojava.

Općenito zbrinjavanje nuspojava

Ako je potrebno, dozu se može smanjiti za bilo koju količinu (uključujući zaustavljanje infuzije) radi kontrole nuspojava.

Pravilo za prekid primjene

Liječenje je potrebno prekinuti u slučaju nedovoljne djelotvornosti, koja se definira kao ublažavanje boli za manje od 20 % uz najveću podnošljivu dozu. Liječnik uvijek treba procijeniti omjer koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Oštećenje bubrega

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega zikonotid treba primjenjivati s oprezom.

Oštećenje jetre

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre. U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre zikonotid treba primjenjivati s oprezom.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze u starijih odraslih osoba. Međutim, potrebno je imati u vidu da je u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih češća bubrežna i/ili jetrena insuficijencija.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost zikonotida u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Intratekalna primjena.

Zikonotid se mora primijeniti kao neprekinuta infuzija kroz intratekalni kateter, uporabom vanjske ili unutarnje implantirane mehaničke infuzijske pumpe koja može isporučiti točan volumen infuzije. Budući da je rizik od meningitisa kao posljedice produljene kateterizacije intratekalnog prostora veći uz vanjski kateterski infuzijski sustav, za dulja razdoblja primjene zikonotida preporučuju se unutarnji sustavi (vidjeti dio 4.4). Vanjski kateterski sustav treba upotrijebiti samo onda kada nije moguće ugraditi unutarnji sustav.

Kad su potrebne male doze zikonotida, npr. kad se započinje titracija, zikonotid se mora prije primjene razrijediti 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju bez konzervansa.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kombinacija s intratekalnim oblikom kemoterapije (vidjeti dio 4.5).

Prethodna psihoza uz primjenu zikonotida u anamnezi.

Pokušaj suicida ili suicidalne ideacije uz primjenu zikonotida u anamnezi (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

Infekcije na mjestu primjene mikroinfuzije, sklonost nekontroliranom krvarenju te opstrukcija spinalnog kanala koja onemogućava kruženje cerebrospinalne tekućine.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U bolesnika je potrebno provoditi neuropsihijatrijske procjene prije, nakon početka i tijekom intratekalne primjene zikonotida te odmah u slučaju pojave znakova ili simptoma depresije (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.8).
Ako se u bolesnika jave simptomi štetnih događaja koji mogu biti opasni po život, njegovatelj se mora odmah obratiti liječniku.

Dugotrajna primjena
Iako je zikonotid ispitivan u dugotrajnim, otvorenim kliničkim ispitivanjima djelotvornosti i sigurnosti, kontrolirana ispitivanja trajanja duljeg od 3 tjedna nisu provedena (vidjeti dio 5.1). Mogući lokalni toksični učinci na kralježničnu moždinu pri dugotrajnoj primjeni nisu isključeni, a pretklinički podaci u tom su smislu ograničeni (vidjeti dio 5.3). Stoga je u dugotrajnom liječenju potreban oprez.

Rizik od infekcije
Primjena lijekova intratekalnim putem uključuje rizik od potencijalno ozbiljnih infekcija kao što je meningitis, koji može biti životno opasan. Meningitis prouzročen ulaskom organizama duž katetera ili nehotičnom kontaminacijom infuzijskog sustava poznata je komplikacija u primjeni intratekalnih lijekova, osobito putem vanjskih sustava.

Bolesnici i liječnici moraju pozorno pratiti moguću pojavu simptoma i znakova meningitisa.

Optimalno mjesto za intratekalno uvođenje katetera nije ustanovljeno. Uvođenje vrha katetera niže, npr. u predjelu slabinskog dijela leđa, može smanjiti incidenciju neuroloških nuspojava povezanih sa zikonotidom. Stoga je potrebno pažljivo izabrati mjesto uvođenja katetera kako bi se omogućio odgovarajući pristup nociceptivnim spinalnim segmentima uz istodobno minimalno koncentriranje lijeka na cerebralnim razinama.

Samo je mali broj bolesnika primao sistemsku kemoterapiju i intratekalni zikonotid. Potreban je oprez kad se zikonotid primjenjuje u bolesnika koji primaju sistemsku kemoterapiju (vidjeti dio 4.5).

Povišenje kreatin kinaze
Povišenje kreatin kinaze, koje je obično asimptomatsko, često je među bolesnicima koji primaju intratekalni zikonotid. Progresivno povišenje kreatin kinaze nije često. Ipak, preporučuje se praćenje kreatin kinaze. U slučaju progresivnog povišenja ili klinički značajnog povišenja povezanog s kliničkom slikom miopatije ili rabdomiolize, potrebno je razmotriti prekid primjene zikonotida.

Reakcije preosjetljivosti
Reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, nisu opažene tijekom kliničkih ispitivanja i čini se da je imunogeničnost zikonotida primijenjenog intratekalno mala. Ipak, ne može se isključiti mogućnost teških alergijskih reakcija, a zaprimljene su i spontane prijave anafilaktičkih reakcija.

Kognitivne i neuropsihijatrijske nuspojave
Kognitivne i neuropsihijatrijske nuspojave, posebice smetenost, česte su u bolesnika liječenih zikonotidom. Kognitivna oštećenja u pravilu se javljaju nakon nekoliko tjedana liječenja. U bolesnika liječenih zikonotidom zabilježene su epizode akutnih psihijatrijskih poremećaja kao što su halucinacije, paranoidne reakcije, neprijateljsko ponašanje, agresivnost, delirij, psihoza i manične reakcije. Dozu zikonotida treba smanjivati ili obustaviti ako se razviju znakovi ili simptomi

kognitivnog oštećenja ili neuropsihijatrijske nuspojave, ali je potrebno uzeti u obzir i druge uzroke koji mogu pridonijeti njihovoj pojavi. Učinci zikonotida na kognitivne sposobnosti obično se povlače unutar 1 do 4 tjedna nakon prekida primjene lijeka, ali se u nekim slučajevima mogu zadržati. Preporučuje se neuropsihijatrijska procjena bolesnika prije i poslije početka primjene intratekalnog zikonotida.

U bolesnika s teškom kroničnom boli veća je incidencija samoubojstva i pokušaja samoubojstva nego u općoj populaciji. Zikonotid može uzrokovati ili pogoršati depresiju, s rizikom od samoubojstva u podložnih bolesnika. Poznato je da bolesnici koji u anamnezi prije početka liječenja imaju događaje povezane sa suicidom imaju veći rizik od suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja te ih je stoga potrebno pažljivo pratiti tijekom liječenja. Bolesnicima (i njihovim njegovateljima) treba savjetovati da u slučaju pojave znakova suicidalnih ideacija i ponašanja potraže savjet liječnika. Bolesnicima koji u anamnezi imaju pokušaj suicida tijekom primjene zikonotida, zikonotid se više ne smije davati. Zikonotid je kontraindiciran u bolesnika s pokušajem suicida ili suicidalnim ideacijama tijekom primjene zikonotida u anamnezi (vidjeti dio 4.3).

Depresija središnjeg živčanog sustava (SŽS)
Tijekom primjene zikonotida bolesnici su pokazivali snižene razine svijesti. Bolesnik obično ostaje pri svijesti i disanje nije deprimirano. Događaj može proći sam od sebe, ali primjenu zikonotida treba prekinuti dok se događaj ne povuče. U tih se bolesnika ne preporučuje ponovno uvođenje zikonotida. Također treba razmisliti o povlačenju istodobno primjenjivanih lijekova depresanata središnjeg živčanog sustava jer oni mogu pridonijeti smanjenju razine budnosti.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena posebna klinička ispitivanja interakcija drugih lijekova sa zikonotidom. Međutim, zbog niskih koncentracija zikonotida u plazmi, metabolizma preko ubikvitarnih peptidaza i relativno niskog vezanja na proteine plazme (vidjeti dio 5.2), interakcije na temelju metabolizma ili interakcije u obliku izmještanja s proteina plazme nisu vjerojatne između zikonotida i drugih lijekova.

Nema dostupnih kliničkih podataka o interakciji intratekalnog oblika kemoterapije i intratekalno primijenjenog zikonotida. Zikonotid je kontraindiciran u kombinaciji s intratekalnim oblikom kemoterapije (vidjeti dio 4.3).

Samo je mali broj bolesnika primao sistemsku kemoterapiju i intratekalni zikonotid. Potreban je oprez kad se zikonotid primjenjuje u bolesnika koji primaju sistemsku kemoterapiju (vidjeti dio 4.4).

Ne očekuje se da bi lijekovi koji utječu na specifične peptidaze/proteaze utjecali na koncentraciju zikonotida u plazmi. Na temelju ograničenih kliničkih istraživanja, i inhibitori angiontenzin konvertirajućeg enzima (npr. benazepril, lizinopril i moeksipril) i inhibitori proteaza HIV-a (npr. ritonavir, sakvinavir, indinavir), nemaju očigledan učinak na razinu zikonotida u plazmi.

Zikonotid ne ulazi u interakciju s opioidnim receptorima. Ako se obustavlja primjena opioida kada se uvodi terapija zikonotidom, opioide treba ukidati postupno. Bolesnicima kojima se obustavljaju intratekalni opioidi, dozu intratekalne infuzije opioida treba postupno smanjivati tijekom nekoliko tjedana i zamijeniti ih farmakološki ekvivalentnom dozom peroralnih opioida. Moguće je intratekalni zikonotid dodavati stabilnim dozama intratekalnog morfina (vidjeti dio 5.1), ali zahtijeva posebnu pozornost jer je u ispitivanju 202, iako je doza zikonotida bila mala, opažena velika stopa neuropsihijatrijskih nuspojava (smetenost/poremećeno mišljenje, paranoidne reakcije i halucinacije te poremećen hod) od kojih su neke bile ozbiljne. Povraćanje i anoreksija te periferni edem također su opaženi kad se intratekalni zikonotid dodavao intratekalnom morfinu. Dodavanje intratekalnog morfina stabilnim dozama intratekalnog zikonotida bolje se podnosi (prijavljen je pruritus) (vidjeti dio 5.1).

Povećana incidencija somnolencije opažena je kada se zikonotid primjenjivao zajedno sa sistemskim baklofenom, klonidinom, bupivakainom ili propofolom pa se stoga u ovom trenutku ne podržava njihova istodobna primjena.

Nema podataka o istodobnoj primjeni djelomičnih opioidnih agonista (npr. buprenorfina) i zikonotida.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni zikonotida u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti zikonotid tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se zikonotid/metaboliti u majčino mlijeko u ljudi.

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Nužno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Prialt uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Specifična ispitivanja u svrhu procjene učinaka zikonotida na plodnost u ljudi nisu provedena. U ispitivanju plodnosti mužjaka i ženki štakora nisu opaženi učinci u mužjaka dok su u ženki opažena smanjenja žutog tijela, mjesta implantacije i broja živih embrija (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Prialt umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Zikonotid može prouzročiti smetenost, somnolenciju i druge neurološke nuspojave; stoga bolesnike treba upozoriti da ne upravljaju vozilima i strojevima ako opaze takvo djelovanje.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Sigurnost primjene zikonotida kao neprekinute intratekalne infuzije procijenjena je u više od 1400 bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima akutne i kronične boli. Trajanje liječenja bilo je u rasponu od jednosatne infuzije u obliku bolusa do neprekinute primjene tijekom više od 6 godina. Medijan vremena izloženosti bio je 43 dana. Doza infuzije iznosila je od 0,03 - 912 μg/dan, s medijanom konačne doze od 7,2 μg/dan.

U kliničkim ispitivanjima nuspojave na primjenu lijeka imalo je 88 % bolesnika. Najčešće prijavljene nuspojave iz dugotrajnih kliničkih ispitivanja bile su omaglica (42 %), mučnina (30 %), nistagmus (23 %), stanje smetenosti (25 %), poremećen hod (16 %), oštećenje pamćenja (13 %), zamagljen vid (14 %), glavobolja (12 %), astenija (13 %), povraćanje (11 %) i somnolencija (10 %). Većina nuspojava bile su blagog do umjerenog intenziteta i s vremenom su nestale.

Tablični popis nuspojava
Stope incidencije nuspojava prijavljenih u kliničkim ispitivanjima intratekalne primjene zikonotida (kratkotrajna i dugotrajna izloženost) navedene su u tablici, osim kad je naznačeno drugačije. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema padajućoj učestalosti.

Vrlo često (≥ 1/10)

Često (≥ 1/100 i < 1/10)
Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)
Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)
Vrlo rijetko (< 1/10 000)
Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Organski sustav	**Vrlo često**	**Često**	**Manje često**	**Nepoznato**
Infekcije i infestacije			sepsa, meningitis	
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaktička reakcija[a]
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjeni apetit, anoreksija		
Psihijatrijski poremećaji	stanje smetenosti	anksioznost, slušne halucinacije, nesanica, agitacija, dezorijentacija, halucinacije, vidne halucinacije, depresija, paranoja, razdražljivost, pogoršanje depresije, nervoza, afektivna labilnost, promjene mentalnog statusa, pogoršanje anksioznosti, pogoršanje smetenosti	delirij, psihotični poremećaj, suicidalna ideacija, pokušaj suicida, blokada misli, neuobičajeni snovi, agresivnost	

Organski sustav	**Vrlo često**	**Često**	**Manje često**	**Nepoznato**
Poremećaji živčanog sustava	omaglica, nistagmus, slabljenje pamćenja, glavobolja, somnolencija	dizartrija, amnezija, disgeuzija, tremor, poremećaj ravnoteže, ataksija, afazija, osjećaj žarenja, sedacija, parestezija, hipoestezija, smetnje pozornosti, poremećaj govora, arefleksija, poremećena koordinacija, posturalna omaglica, kognitivni poremećaj, hiperestezija, hiporefleksija, ageuzija, snižena razina svijesti, disestezija, parosmija, mentalno oštećenje	inkoherencija, gubitak svijesti, koma, stupor, konvulzije, cerebrovaskularni događaj, encefalopatija	
Poremećaji oka	zamagljen vid	diplopija, smetnje vida, fotofobija		
Poremećaji uha i labirinta		vrtoglavica, tinitus		
Srčani poremećaji			fibrilacija atrija	
Krvožilni poremećaji		ortostatska hipotenzija, hipotenzija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		dispneja	respiratorni distres	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, povraćanje	proljev, suha usta, konstipacija, pogoršanje mučnine, bol u gornjem dijelu abdomena	dispepsija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus, pojačano znojenje	osip	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u udovima, mialgija, mišićni spazam, mišićni grč, mišićna slabost, artralgija, periferno oticanje	rabdomioliza, miozitis, bol u leđima, trzanje mišića, bol u vratu	

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		retencija urina, otežani početak mokrenja, dizurija, urinarna inkontinencija	akutno zatajenje bubrega	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	poremećaj hoda, astenija	umor, pireksija, letargija, periferni edem, tresavica, pad, bol u prsištu, osjećaj hladnoće, bol, osjećaj nervoze, pogoršanje bola	teškoće pri hodu	
Pretrage		povišena kreatin fosfokinaza u krvi, smanjenje tjelesne težine	abnormalnosti u elektrokardiogramu, povišena aspartat aminotransferaza, povišena kreatin fosfokinaza skeletnih mišića u krvi, povišena tjelesna temperatura	

[a] Iz spontanih prijava

Opis izabranih nuspojava

Meningitis

Primjena lijekova intratekalnim putem uključuje rizik od potencijalno ozbiljnih infekcija kao što je meningitis, koji može biti životno opasan. Bolesnici i liječnici trebaju pozorno pratiti moguću pojavu simptoma i znakova meningitisa (vidjeti dio 4.4).

Povišenje kreatin fosfokinaze

Povišenje kreatin fosfokinaze obično je bilo asimptomatsko. Preporučuje se praćenje kreatin fosfokinaze. U slučaju progresivnog ili značajnog povišenja kreatin fosfokinaze povezanog s kliničkom slikom miopatije ili rabdomiolize potrebno je razmotriti obustavu zikonotida (vidjeti dio 4.4).

Nuspojave središnjeg živčanog sustava

Kognitivne i neuropsihijatrijske nuspojave česte su u bolesnika liječenih zikonotidom. Kognitivna oštećenja u pravilu se javljaju nakon nekoliko tjedana liječenja. U bolesnika liječenih zikonotidom zabilježene su epizode akutnih psihijatrijskih poremećaja kao što su halucinacije, paranoidne reakcije, neprijateljsko ponašanje, agresivnost, delirij, psihoza i manične reakcije. Dozu zikonotida treba smanjiti ili obustaviti ako se razviju znakovi ili simptomi kognitivnog oštećenja ili neuropsihijatrijske nuspojave, ali je potrebno uzeti u obzir i druge uzroke koji mogu pridonijeti njihovoj pojavi. Učinci zikonotida na kognitivne sposobnosti obično se povlače unutar 1 do 4 tjedna nakon prekida primjene lijeka, ali se u nekim slučajevima mogu zadržati.

Dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika od suicida tijekom primjene zikonotida. Prialt je kontraindiciran u bolesnika s pokušajem suicida ili suicidalnim ideacijama tijekom primjene zikonotida u anamnezi (vidjeti dio 4.3). Preporučuje se neuropsihijatrijska procjena bolesnika prije i nakon početka intratekalne primjene zikonotida (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U ispitivanjima intravenske infuzije, zdravi muški dobrovoljci primili su zikonotid u dozama do 70 000 µg/dan ili 3200 puta većim od najviše preporučene dnevne doze intratekalne infuzije. Posturalna hipotenzija opažena je u gotovo svih ispitanika koji su primili visoke intravenske doze zikonotida.

Najveća preporučena intratekalna doza iznosi 21,6 µg/dan. U kliničkim ispitivanjima maksimalna namjeravana intratekalna doza zikonotida bila je 912 µg/dan, nakon titracije prema višim vrijednostima u trajanju od 7 dana.

Simptomi
U jednom kliničkom ispitivanju, muškarac koji je bolovao od karcinoma primio je slučajno prekomjernu intratekalnu dozu zikonotida od 744 µg tijekom 24 sata (31 µg/h) a zatim je nastavio liječenje svojom određenom dozom nakon što je na vizualno analognoj ljestvici za mjerenje intenziteta bola (engl. *Visual Analog Scale of Pain Intensity*, VASPI) zabilježeno smanjenje od 82 na 2,5 mm. U nekih bolesnika koji su primili intratekalne doze veće od najviše preporučene doze opaženi su pretjerani farmakološki učinci, npr. ataksija, nistagmus, omaglica, stupor, snižena razina svijesti, spazam mišića, stanje smetenosti, sedacija, hipotenzija, afazija, poremećaj govora, mučnina i povraćanje. Nije bilo indikacija za respiratornu depresiju. Većina bolesnika koji su promatrani oporavila se unutar 24 sata nakon prekida primjene lijeka.

Liječenje
U bolesnika koji prime prekomjernu dozu potrebno je primjenjivati opće potporne mjere liječenja sve dok se ne povuku pretjerani farmakološki učinci lijeka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analgetici, drugi analgetici i antipiretici, ATK oznaka: N02BG08

Mehanizam djelovanja
Zikonotid je sintetički analog ω-konopeptida, MVIIA nađenog u otrovu morskog puža *Conus magus*. On je blokator kalcijevih kanala N-tipa (NCCB). Blokatori kalcijevih kanala N-tipa reguliraju otpuštanje neurotransmitera u specifičnoj populaciji neurona odgovornih za spinalni prijenos boli. U vezanju za te neuronalne blokatore kalcijevih kanala N-tipa, zikonotid inhibira o naponu ovisan protok kalcija u primarna nociceptivna aferentna živčana vlakna koja završavaju u površinskim slojevima stražnjeg roga kralježnične moždine. Nadalje, to inhibira njihovo otpuštanje neurotransmitera (uključujući tvar P) te na taj način kralježničnu signalizaciju bola.

Farmakodinamički učinci
Iako su opaženi statistički značajni odnosi i umjerena korelacija između izloženosti cerebrospinalne tekućine (AUC, C_{max}) i izmjerenog kliničkog odgovora 1 sat nakon intratekalne primjene, još nisu ustanovljeni jasno definirani odnosi između doze, koncentracije i odgovora. Mnogi bolesnici u kojih je

postignut odgovor ostvare gotovo maksimalnu analgeziju u roku od nekoliko sati nakon primjene odgovarajuće doze. Međutim, u nekih bolesnika maksimalni učinci mogu biti odgođeni. S obzirom na pojavu analgezije i nuspojava pri sličnim dozama, preporučeni minimalni interval između povećanja doza iznosi 24 sata, a preporučeni interval, iz sigurnosnih razloga, 48 sati ili više. Ako je potrebno, dozu se može smanjiti za bilo koju količinu (uključujući zaustavljanje infuzije) radi kontrole nuspojava.

Nuspojave živčanog sustava, osobito omaglica, mučnina i poremećen hod čini se da su u korelaciji s izloženošću cerebrospinalne tekućine, iako točan odnos nije ustanovljen.

Niska izloženost plazme događa se tijekom intratekalne infuzije zbog malih preporučenih brzina intratekalne infuzije a relativno brzog klirensa plazme (vidjeti dio 5.2). Dakle, farmakološki učinci u odnosu na sistemsku izloženost trebali bi biti minimalni.

Medijan doze kojom se postigao odgovor u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima iznosio je otprilike 6,0 µg/dan, a otprilike 75 % bolesnika s odgovorom trebalo je dozu ≤ 9,6 µg/dan. Međutim, radi ograničavanja javljanja ozbiljnih nuspojava, prijave iz kliničke prakse pokazuju da u bolesnika s odgovorom može biti potrebna manja dnevna doza od otprilike 3,0 do 4,5 µg/dan ili manja.
Da bi se ograničila pojava ozbiljnih nuspojava, preporučuje se mala početna doza i sporija titracija s obzirom na uzak terapijski raspon. Maksimalna preporučena doza iznosi 21,6 µg/dan.
Međutim, u kliničkim je ispitivanjima primijećeno da bolesnici koji podnose doze od 21,6 µg/dan, nakon polagane titracije tijekom 3 do 4 tjedna, obično podnose više doze do 48,0 µg/dan.

Nema dokaza o razvoju farmakološke tolerancije na zikonotid u bolesnika. Međutim, s obzirom na ograničene podatke, razvoj tolerancije se ne može isključiti. Ako se potrebna doza zikonotida neprekidno povećava, a nema poboljšanja ili povećanja nuspojava, treba provjeriti prohodnost intratekalnog katetera.

U ograničenom broju ispitivanja dostupnih u literaturi, istraživani su drugi mogući režimi doziranja uključujući početak doziranja primjenom nižih doza zikonotida i bolusa.

Ispitivanja primjene bolusa pokazuju da doze u obliku bolusa mogu biti od pomoći kako bi se otkrili bolesnici koji mogu imati koristi od dugoročne primjene zikonotida, ali primjena bolusa može za posljedicu imati više nuspojava nego primjena kontinuiranom infuzijom. Ta ispitivanja pokazuju da druge metode primjena zikonotida jesu moguće, međutim, zbog ograničenog broja bolesnika rezultati nisu uvjerljivi i zasad nema dovoljno dokaza za konačnu preporuku o primjeni takvih alternativnih režima doziranja.

<u>Klinička djelotvornost i sigurnost</u>
Provedena su tri placebom kontrolirana ispitivanja s intratekalnim zikonotidom.

U dva kratkotrajna ispitivanja, 95-001 (maligna bol) i 96-002 (nemaligna bol) provedena na 366 bolesnika, dokazana je djelotvornost intratekalnog zikonotida u slučaju teške kronične boli na temelju postotka promjene na vizualno analognoj ljestvici za mjerenje intenziteta bola (*Visual Analog Scale of Pain Intensity*, VASPI) kao primarne mjere djelotvornosti. Ta su ispitivanja trajala kratko, 5 odnosno 6 dana, i u njima su primijenjene doze povećavane brže i bile su više od onih preporučenih u dijelu 4.2.

Rezultati djelotvornosti u ispitivanju 95-001 (maligna bol i nemaligna bol, Staats i sur. 2004.)

	Podjela u početnom liječenju		
Parametar	**Zikonotid (n = 71)**	**Placebo (n = 40)**	**p-vrijednost**
Srednja vrijednost rezultata VASPI prije liječenja u mm (SD)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	_
Srednja vrijednost rezultata VASPI na kraju početne titracije u mm (SD)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	_
% poboljšanja u rezultatu VASPI na kraju početne titracije (SD)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Bolesnici s odgovorom[a] n (%)	34 (47,9 %)	7 (17,5 %)	0,001
Početna doza zikonotida	9,6 µg/dan (0,4 µg/h)		
Učestalost titracije	svakih 12 sati		
Prilagođena[b] početna doza	2,4 µg/dan (0,1 µg/h) ili manje		
Prilagođena[b] učestalost titracije	svaka 24 sata do maksimalne doze ili analgezije		
Doza na kraju titracije (µg/h) Srednja vrijednost Medijan Raspon	 0,91 0,60 0,074 - 9,36		

[a]Bolesnici s odgovorom definirani su kao bolesnici koji su: 1) imali pad ≥ 30 % u rezultatu VASPI u usporedbi s onim prije liječenja; 2) primali su stabilnu ili smanjenu dozu opioidnih analgetika; i 3) vrsta opioida im nije promijenjena ako su ih primali prije infuzije.

[b]Prilagodbe protokola bile su potrebne radi bolje podnošljivosti nakon pojave vrlo brojnih neuroloških nuspojava koje su dovele do visoke učestalosti prekida liječenja. Nuspojave su bile reverzibilne te je njihova učestalost opala sa smanjenjem početne doze i učestalosti titracije.

Trajanje ispitivanja: pet dana.

SD – standardna devijacija

Rezultati djelotvornosti u ispitivanju 96-002 (nemaligna bol, Wallace i sur. 2006.)

	Podjela u početnom liječenju		
Parametar	**Zikonotid (n = 169)[b]**	**Placebo (n = 86)**	**p-vrijednost**
Srednja vrijednost rezultata VASPI prije liječenja u mm (SD)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	_
Srednja vrijednost rezultata VASPI na kraju početne titracije u mm (SD)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	_
% poboljšanja u rezultatu VASPI na kraju početne titracije (SD)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Bolesnici s odgovorom[a] n (%)	57 (33,7 %)	11 (12,8 %)	< 0,001
Početna doza zikonotida	9,6 µg/dan (0,4 µg/h)		
Učestalost titracije	svaka 24 sata do analgezije, maksimalne doze ili nuspojava		
Vrijeme titracije (h) i doza (µg/h)	0-24 0,4 24-48 0,9 48-72 1,8 72-96 3,4 96-120 5,3 120-144 7,0		
Revidirana[c] početna doza	2,4 µg/dan (0,1 µg/h)		
Revidirana[c] učestalost titracije	svaka 24 sata do maksimalne doze ili analgezije		
Revidirano[c] vrijeme titracije (h) i doza (µg/h)	0-24 0,1 24-48 0,2 48-72 0,3 72-96 0,6 96-120 1,2 120-144 2,4		
Doza na kraju titracije (µg/h) Srednja vrijednost Medijan Raspon	 1,02 0,50 0,019 - 9,60		

[a]Bolesnici s odgovorom definirani su kao bolesnici koji su: 1) imali pad ≥ 30 % u rezultatu VASPI u usporedbi s onim prije liječenja; 2) primali su stabilnu ili smanjenu dozu opioidnih analgetika; i 3) vrsta opioida im nije promijenjena ako su ih primali prije infuzije.
[b]164 bolesnika dalo je rezultate VASPI za zikonotid na kraju titracije
[c]Prilagodbe protokola radi bolje podnošljivosti bile su potrebne zbog razvoja štetnih događaja pri velikim dozama.
Trajanje ispitivanja: šest dana, s dodatnim održavanjem još 5 dana ambulantno u bolesnika s odgovorom na zikonotid.
SD – standardna devijacija

Etiologije bola u ispitivanju 95-001 (maligna bol) i 96-002 (nemaligna bol) bile su različite i uključivale su bol kostiju (n = 38) uglavnom zbog metastaza u kostima (n = 34), mijelopatiju (n = 38), od čega je pola bolesnika imalo ozljedu kralježnične moždine s paralizom (n = 19), neuropatiju (n = 79), radikulopatiju (n = 24), spinalnu bol (n = 91) većinom zbog neuspjelog kirurškog zahvata (n = 82) i bol druge etiologije (n = 82). Neki su bolesnici imali više od jednog uzroka boli. Djelotvornost intratekalnog zikonotida bila je vidljiva u svim skupinama.

Ispitivanje 301 (n = 220) trajalo je dulje (21 dan), uključivalo je oprezniju titraciju prema višim dozama te niže doze intratekalnog zikonotida i uključivalo je populaciju bolesnika u koje se najteže

postizao odgovor (refraktorna) u sva tri ispitivanja. U ispitivanju 301 intratekalna terapija s kombinacijama analgetika bila je neuspješna u svih bolesnika i njihovi liječnici smatrali su da je 97% bolesnika refraktorno na postojeća dostupna liječenja. Većina ih je imala bol u kralježnici (n = 134), a osobito oni s neuspjelim kirurškim zahvatom kralježnice (n = 110); manji je broj imao neuropatiju (n=36). U samo pet bolesnika bol je bila maligna. Primarni ishod bio je postotak promjene u rezultatu VASPI. Djelotvornost intratekalnog zikonotida bila je u ispitivanju 301 manja nego u prethodna dva kratka ispitivanja. Učestalost i težina nuspojava također su bile manje, uglavnom zbog manje početne doze od 2,4 µg/dan (0,1 µg/h). Titracija je bila dopuštena nakon minimalno 24 sata, a povećanja doze ograničena na 1,2 do 2,4 µg/dan.

Rezultati djelotvornosti u ispitivanju 301 (refraktorna bol, Rauck i sur. 2006.)

	Podjela u početnom liječenju		
Parametar	**Zikonotid (n = 112)**	**Placebo (n = 108)**	**p-vrijednost**
Srednja vrijednost rezultata VASPI prije liječenja u mm (SD)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Srednja vrijednost rezultata VASPI na kraju početne titracije u mm (SD)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	_
% poboljšanja u rezultatu VASPI na kraju početne titracije (SD)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Bolesnici s odgovorom[a] n (%)	18 (16,1 %)	13 (12,0 %)	0,390
Početna doza zikonotida	2,4 µg/dan (0,1 µg/h)		
Učestalost titracije	minimalno 24 sata		
Povećanje doze	ograničeno na 1,2-2,4 µg/dan (0,05-0,10 µg/h)		
Doza na kraju titracije (µg/h) Srednja vrijednost Medijan Raspon	 0,29 0,25 0,0 - 0,80		

[a]Bolesnici s odgovorom definirani su kao bolesnici koji su imali pad ≥ 30 % u rezultatu VASPI u usporedbi s onim prije liječenja.
Trajanje ispitivanja: 21 dan.
SD – standardna devijacija

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet
Nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, objavljeni su podaci iz stvarne kliničke prakse o dugotrajnoj kontroli boli zikonotidom u monoterapiji u < 100 bolesnika. U bolesnika s odgovorom na početnu ispitivanu dozu (oko 50 % bolesnika), sigurna i djelotvorna primjena zikonotida s malom početnom dozom, malim povećanjima doze i manjom učestalošću titracije dovela je do ublažavanja boli uz poboljšan sigurnosni profil u odnosu na veliku početnu dozu i brzu titraciju.

Ispitivanja kombinacije s intratekalnim morfinom
Klinička ispitivanja 201 i 202 pokazuju da kombinacija intratekalnog zikonotida i intratekalnog morfina može učinkovito smanjiti bol te tijekom kontinuiranog razdoblja smanjiti sistemsku primjenu opioida u bolesnika u kojih bol nije bila odgovarajuće kontrolirana primjenom maksimalno podnošljive doze samo intratekalnog zikonotida (medijan 8,7 µg/dan, srednja vrijednost 25,7 µg/dan - ispitivanje 201) ili intratekalnog morfina (ispitivanje 202). Kada se intratekalni zikonotid dodaje stabilnim dozama intratekalnog morfina mogu se, kao i kod započinjanja monoterapije intratekalnog zikonotida, pojaviti psihotične nuspojave (npr. halucinacije, paranoidne reakcije) ili povećanje nuspojava može zahtijevati prekid primjene (vidjeti dio 4.5).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika zikonotida u cerebrospinalnoj tekućini ispitana je nakon jednosatnih intratekalnih infuzija od 1 do 10 µg zikonotida u bolesnika s kroničnom boli. Ispitivana je također farmakokinetika

plazme nakon primjene intravenskih doza (0,3 – 10 μg/kg/24 h). Podaci intratekalne i intravenske farmakokinetike sažeto su prikazani u nastavku.

Farmakokinetika zikonotida u cerebrospinalnoj tekućini i u plazmi [srednja vrijednost ± SD (medijan)]

Put primjene	**Tekući matriks**	**Broj bolesnika**	**CL (ml/min)**	**Vd (ml)**	**$t_{½}$ (h)**
intratekalni	cerebrospinalna tekućina	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
intravenski	plazma	21	270 ± 44 (260)	30 460 ± 6366 (29 320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

CL = klirens; Vd = volumen distribucije; t½ = poluvijek

Apsorpcija
Nakon intratekalne primjene (1 – 10 μg) u trajanju od jednog sata, kumulativna izloženost (AUC; raspon: 83,6 – 608 ng/h/ml) i najviša izloženost (C_{max}; raspon: 16,4 – 132 ng/ml) imale su vrijednosti promjenjive i ovisne o dozi, ali činile su se samo približno proporcionalne dozi. Plazmatske koncentracije nakon neprekinute (≥ 48 h) intratekalne infuzije (≤ 21,6 μg/dan) čini se da su relativno niske i u pravilu se ne mogu detektirati (tj. oko 80 % uzoraka plazme uzetih od bolesnika s bolovima ne sadrže mjerljivu količinu lijeka; < 0,04 ng/ml). Nije opažena akumulacija zikonotida u plazmi nakon dugotrajne intratekalne primjene (do 9 mjeseci).

Distribucija
Medijan distribucije u volumenu cerebrospinalne tekućine za zikonotid (Vd: 99 ml) nalazi se između volumena cerebrospinalne tekućine u kralježničnoj moždini (približno 75 ml) i ukupnog volumena cerebrospinalne tekućine (približno 130 ml). Čini se da se zikonotid raspodjeljuje uglavnom u cerebrospinalnoj tekućini dok ne dospije u sistemsku cirkulaciju. Kada uđe u sistemsku cirkulaciju, zikonotid se izgleda intenzivnije raspodijeli, plazmatski volumen distribucije iznosi približno 30 l i u ljudi se samo oko 53 % veže (nespecifično) na proteine plazme.

Biotransformacija
Zikonotid je peptid koji se sastoji od 25 prirodnih aminokiselina L-konfiguracije, i čini se da se ne metabolizira mjerljivo u cerebrospinalnoj tekućini. Nakon ulaza u sistemsku cirkulaciju, očekuje se da će zikonotid biti prvenstveno osjetljiv na proteolitičko cijepanje od strane različitih ubikvitarnih peptidaza/proteaza prisutnih u većini organa (npr. bubreg, jetra, pluća, mišići itd.) pa stoga razgrađen na fragmente peptida i njihove sastavne pojedinačne slobodne aminokiseline. Očekuje se da će tako nastale slobodne aminokiseline preuzeti stanični prijenosni sustavi te da će postati ili dio normalnog intermedijarnog metabolizma ili supstrati konstitutivnih biosintetskih procesa. Zbog velike raspodjele tih peptidaza ne očekuje se da će oštećenje jetre ili bubrega utjecati na sistemski klirens zikonotida. Biološka aktivnost različitih očekivanih proteolitičkih razgradnih produkata nije procjenjivana. Nije vjerojatno da će razgradni produkti zikonotida imati značajno biološko djelovanje, jer je nađeno da peptidi sastavljeni od pojedinačnih struktura peptidne petlje imaju nekoliko puta manji afinitet vezanja za kalcijeve kanale osjetljive na napon N-tipa nego osnovni spoj (zikonotid).

Eliminacija
Srednja vrijednost klirensa zikonotida (0,38 ml/min) odgovara brzini obnavljanja cerebrospinalne tekućine u odraslih osoba (0,3 - 0,4 ml/min). Stoga se, izgleda, zikonotid uglavnom eliminira iz cerebrospinalne tekućine (srednje $t_{½}$ = 4,6 h) prijelazom cerebrospinalne tekućine iz središnjeg živčanog sustava preko arahnoidnih resica uz posljedični prijelaz u sistemsku cirkulaciju. Zbog male brzine intratekalne infuzije i relativno brzog klirensa plazme, nakon intratekalne primjene mogu se opaziti vrlo niske cirkulirajuće koncentracije zikonotida u plazmi. Srednja vrijednost poluvijeka ($t_{½}$) eliminacije plazme iznosi 1,3 sata. Zikonotid je peptid relativno male molekularne težine (MW = 2639) i filtrira se u bubrežnom glomerulu ali samo se minimalne količine zikonotida (< 1 %) nađu u urinu nakon intravenske infuzije. To je zbog toga što gotovo sva filtrirana djelatna tvar prolazi brzu endocitozu i konačno se prenosi natrag u sistemsku cirkulaciju.

Oštećenje jetre i bubrega
Nisu provedena službena ispitivanja procjene utjecaja bubrežne ili jetrene disfunkcije; međutim, s obzirom da su peptidaze prisutne u različitim tjelesnim organima, ne očekuje se da će bubrežna ili jetrena disfunkcija značajno utjecati na sistemsku izloženost zikonotidu.

Druge posebne populacije
Iako su dostupni tek ograničeni podaci, pri intratekalnoj primjeni nije opažen utjecaj rase, visine, težine, spola ili dobi na koncentraciju zikonotida u cerebrospinalnoj tekućini.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izloženosti dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

U ispitivanjima neprekinute intratekalne infuzije srednjeg trajanja u štakora i pasa, učinci na ponašanje opaženi su pri dozama ≥ 8 puta od najviše preporučene doze kliničke intratekalne infuzije od 21,6 µg/dan (na temelju mg/kg). Ti su učinci bili definirani pretjeranim farmakološkim djelovanjem zikonotida, a ne neurotoksičnim lezijama ili toksičnošću ciljnog organa. Opažanja su uključivala prolazne i reverzibilne neurološke učinke kao što su tremor, nekoordinirani pokreti, hiperaktivnost i hipoaktivnost.

Dugoročne posljedice kontinuiranog bloka kalcijevih kanala N-tipa na funkciju neurona nisu dokazane u pokusnih životinja. Promjene u neurološkoj signalizaciji u pokusnih životinja nisu ispitivane. Zikonotid nije inducirao genske mutacije bakterija i nije bio genotoksičan. Nisu provedena ispitivanja kronične toksičnosti na životinjama kako bi se procijenio karcinogeni potencijal zikonotida. Međutim, zikonotid nije inducirao transformaciju stanica u testu *in vitro* provedenom na embriju sirijskog hrčka (SHE) i nije pospješio proliferaciju stanica (stvaranje preneoplastičnih lezija) ili apoptozu nakon subkronične intratekalne izloženosti u pasa.

U ispitivanjima plodnosti na štakorima nije bilo učinaka u mužjaka dok su u ženki opažena smanjenja žutog tijela, mjesta implantacije i broja živih embrija. U štakora nisu opaženi učinci na reprodukciju u ženki i postnatalni razvoj pri sistemskoj izloženosti do 2300 puta većoj od izloženosti pri najvećoj preporučenoj intratekalnoj dozi u ljudi.

Zikonotid nije bio teratogen u štakora i kunića pri izloženosti < 100 puta većoj od plazmatskih koncentracija u čovjeka.

Ti rezultati ne pokazuju značajan rizik za ljude zbog relativno visokih sistemskih izlaganja potrebnih da bi se takvi učinci pojavili u štakora i kunića.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

metionin
natrijev klorid
voda za injekcije
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

Rok valjanosti u primjeni (razrijeđeni lijek)
Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni iznosi 60 dana pri 37 °C.

S mikrobiološkog stajališta, ako je lijek razrijeđen, treba ga odmah prebaciti u infuzijsku pumpu. Ako se lijek ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja lijeka u primjeni i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika, i to vrijeme obično ne bi smjelo biti dulje od 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim kad je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice od stakla tipa I s čepovima od butilne gume prevučenim fluoriranim polimerom.

Jedna bočica sadrži 20 ml otopine za infuziju.

Jedna bočica u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ako je potrebno razrjeđivanje, Prialt se mora prije primjene razrijediti u aseptičkim uvjetima s 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekcije bez konzervansa. Koncentracija otopine primijenjene infuzijskom pumpom ne smije biti manja od 5 μg/ml zikonotida u vanjskoj pumpi, i 25 μg/ml u unutarnjoj pumpi.

Prilikom pripreme i rukovanja otopinom za infuziju i ponovnog punjenja pumpe, potrebno se strogo pridržavati aseptičkog postupka. Bolesnik i zdravstveni radnici moraju biti upoznati s rukovanjem vanjskim i unutarnjim infuzijskim sustavima i moraju biti svjesni potrebe nadzora da se ne pojavi infekcija.

Posebne upute za uporabu pumpi mora dostaviti proizvođač.

Prialt se pokazao kemijski i fizikalno kompatibilan s ugradivom pumpom Synchromed i vanjskom pumpom CADD-Micro u prethodno navedenim razinama koncentracija. Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni u trajanju od 14 dana pri temperaturi od 37 °C dokazana je u pumpi Synchromed kada pumpa prethodno nije bila izložena lijeku. Stoga se početno punjenje mora zamijeniti nakon 14 dana.

U pumpi Synchromed koja je prethodno bila izložena lijeku, Prialt je bio stabilan 60 dana pri temperaturi od 37 °C. U pumpi CADD-Micro dokazana je stabilnost u trajanju od 21 dan na sobnoj temperaturi.

Tehnički podaci dani su samo informativno i ne smiju ograničavati izbor zdravstvenim radnicima. Za primjenu Prialta treba upotrijebiti pumpe obilježene oznakom CE, ekvivalentne pumpama Synchromed i CADD-Micro.

Pumpe koje su već bile upotrijebljene za primjenu drugih lijekova, prije punjenja lijekom Prialt moraju se isprati tri puta 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekcije (bez konzervansa).

Uvođenje zraka u spremnik ili uložak pumpe treba smanjiti na najmanju moguću mjeru jer kisik može razgraditi zikonotid.

Prije početka terapije, unutarnju pumpu treba isprati tri puta s 2 ml Prialta u koncentraciji od 25 µg/ml. Koncentracija Prialta u pumpi koja prije nije bila upotrijebljena može se smanjiti zbog adsorpcije na površinama uređaja i/ili razrjeđenja u preostalom prostoru uređaja. Zbog toga, nakon prve primjene lijeka Prialt spremnik treba isprazniti i ponovno napuniti nakon 14 dana. Kasnije, pumpu treba isprazniti i ponovno napuniti svakih 60 dana.

Prije primjene Prialt treba vizualno pregledati zbog moguće prisutnosti čestica i promjene boje. Otopina se ne smije primijeniti ako je promijenila boju ili je mutna ili su u njoj opažene čestice.

Samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno jezbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/04/302/004 – 20 ml otopina za infuziju

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. veljače 2005.
Datum posljednje obnove odobrenja: 18. rujna 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

1. NAZIV LIJEKA

Prialt 100 mikrograma/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 100 µg zikonotida (u obliku zikonotidacetata).

Jedna bočica od 1 ml sadrži 100 µg zikonotida (u obliku zikonotidacetata).

Jedna bočica od 2 ml sadrži 200 µg zikonotida (u obliku zikonotidacetata).

Jedna bočica od 5 ml sadrži 500 µg zikonotida (u obliku zikonotidacetata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju (infuzija).

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Prialt je indiciran za liječenje teške, kronične boli u odraslih kojima je potrebna intratekalna analgezija.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje zikonotidom smiju provoditi samo liječnici s iskustvom u intratekalnoj primjeni lijekova.

U bolesnika je potrebno provoditi neuropsihijatrijske procjene prije, nakon početka i tijekom intratekalne primjene zikonotida te odmah u slučaju pojave znakova ili simptoma depresije (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.8 i 5.1).

Doziranje

Uvođenje doze

Doziranje zikonotida mora se započeti dozom *ne većom od* 2,4 µg/dan te titrirati individualno za svakog bolesnika na temelju odgovora na analgeziju i nuspojava.

Titracija doze

Prilikom svake titracije doze, potrebno je procijeniti potrebnu dozu te prilagoditi brzinu protoka na infuzijskoj pumpi kako bi se postiglo novo doziranje.

Titriranje doze u bolesnika može se provoditi u povećanjima od ≤ 2,4 µg/dan, do maksimalne doze od 21,6 µg/dan. Najmanji interval između povećanja doza iznosi 24 sata, a preporučeni interval, iz sigurnosnih razloga, iznosi 48 sati ili više.
Maksimalna dnevna doza iznosi 21,6 µg/dan (0,9 µg/h).

Medijan doze kojom se postigao odgovor u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima iznosio je otprilike 6,0 μg/dan te je u otprilike 75 % bolesnika s odgovorom bila potrebna doza ≤ 9,6 μg/dan. Međutim, radi ograničavanja javljanja ozbiljnih nuspojava, prijave iz kliničke prakse pokazuju da u bolesnika s odgovorom može biti potrebna manja dnevna doza od otprilike 3,0 do 4,5 μg/dan ili manja.

Dozu intratekalnog zikonotida potrebno je prilagoditi jačini boli, bolesnikovom odgovoru na liječenje te nastanku nuspojava.

Općenito zbrinjavanje nuspojava

Ako je potrebno, dozu se može smanjiti za bilo koju količinu (uključujući zaustavljanje infuzije) radi kontrole nuspojava.

Pravilo za prekid primjene

Liječenje je potrebno prekinuti u slučaju nedovoljne djelotvornosti, koja se definira kao ublažavanje boli za manje od 20 % uz najveću podnošljivu dozu. Liječnik uvijek treba procijeniti omjer koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Oštećenje bubrega

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega zikonotid treba primjenjivati s oprezom.

Oštećenje jetre

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre. U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre zikonotid treba primjenjivati s oprezom.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze u starijih odraslih osoba. Međutim, potrebno je imati u vidu da je u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih češća bubrežna i/ili jetrena insuficijencija.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost zikonotida u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Intratekalna primjena.

Zikonotid se mora primijeniti kao neprekinuta infuzija kroz intratekalni kateter, uporabom vanjske ili unutarnje implantirane mehaničke infuzijske pumpe koja može isporučiti točan volumen infuzije. Budući da je rizik od meningitisa kao posljedice produljene kateterizacije intratekalnog prostora veći uz vanjski kateterski infuzijski sustav, za dulja razdoblja primjene zikonotida preporučuju se unutarnji sustavi (vidjeti dio 4.4). Vanjski kateterski sustav treba upotrijebiti samo onda kada nije moguće ugraditi unutarnji sustav.

Kad su potrebne male doze zikonotida, npr. kad se započinje titracija, zikonotid se mora prije primjene razrijediti 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju bez konzervansa.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kombinacija s intratekalnim oblikom kemoterapije (vidjeti dio 4.5).

Prethodna psihoza uz primjenu zikonotida u anamnezi.

Pokušaj suicida ili suicidalne ideacije uz primjenu zikonotida u anamnezi (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

Infekcije na mjestu primjene mikroinfuzije, sklonost nekontroliranom krvarenju te opstrukcija spinalnog kanala koja onemogućava kruženje cerebrospinalne tekućine.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U bolesnika je potrebno provoditi neuropsihijatrijske procjene prije, nakon početka i tijekom intratekalne primjene zikonotida te odmah u slučaju pojave znakova ili simptoma depresije (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.8).
Ako se u bolesnika jave simptomi štetnih događaja koji mogu biti opasni po život, njegovatelj se mora odmah obratiti liječniku.

Dugotrajna primjena
Iako je zikonotid ispitivan u dugotrajnim, otvorenim kliničkim ispitivanjima djelotvornosti i sigurnosti, kontrolirana ispitivanja trajanja duljeg od 3 tjedna nisu provedena (vidjeti dio 5.1). Mogući lokalni toksični učinci na kralježničnu moždinu pri dugotrajnoj primjeni nisu isključeni, a pretklinički podaci u tom su smislu ograničeni (vidjeti dio 5.3). Stoga je u dugotrajnom liječenju potreban oprez.

Rizik od infekcije
Primjena lijekova intratekalnim putem uključuje rizik od potencijalno ozbiljnih infekcija kao što je meningitis, koji može biti životno opasan. Meningitis prouzročen ulaskom organizama duž katetera ili nehotičnom kontaminacijom infuzijskog sustava poznata je komplikacija u primjeni intratekalnih lijekova, osobito putem vanjskih sustava.

Bolesnici i liječnici moraju pozorno pratiti moguću pojavu simptoma i znakova meningitisa.

Optimalno mjesto za intratekalno uvođenje katetera nije ustanovljeno. Uvođenje vrha katetera niže, npr. u predjelu slabinskog dijela leđa, može smanjiti incidenciju neuroloških nuspojava povezanih sa zikonotidom. Stoga je potrebno pažljivo izabrati mjesto uvođenja katetera kako bi se omogućio odgovarajući pristup nociceptivnim spinalnim segmentima uz istodobno minimalno koncentriranje lijeka na cerebralnim razinama.

Samo je mali broj bolesnika primao sistemsku kemoterapiju i intratekalni zikonotid. Potreban je oprez kad se zikonotid primjenjuje u bolesnika koji primaju sistemsku kemoterapiju (vidjeti dio 4.5).

Povišenje kreatin kinaze
Povišenje kreatin kinaze, koje je obično asimptomatsko, često je među bolesnicima koji primaju intratekalni zikonotid. Progresivno povišenje kreatin kinaze nije često. Ipak, preporučuje se praćenje kreatin kinaze. U slučaju progresivnog povišenja ili klinički značajnog povišenja povezanog s kliničkom slikom miopatije ili rabdomiolize, potrebno je razmotriti prekid primjene zikonotida.

Reakcije preosjetljivosti
Reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, nisu opažene tijekom kliničkih ispitivanja i čini se da je imunogeničnost zikonotida primijenjenog intratekalno mala. Ipak, ne može se isključiti mogućnost teških alergijskih reakcija, a zaprimljene su i spontane prijave anafilaktičkih reakcija.

Kognitivne i neuropsihijatrijske nuspojave
Kognitivne i neuropsihijatrijske nuspojave, posebice smetenost, česte su u bolesnika liječenih zikonotidom. Kognitivna oštećenja u pravilu se javljaju nakon nekoliko tjedana liječenja. U bolesnika liječenih zikonotidom zabilježene su epizode akutnih psihijatrijskih poremećaja kao što su halucinacije, paranoidne reakcije, neprijateljsko ponašanje, agresivnost, delirij, psihoza i manične reakcije. Dozu zikonotida treba smanjivati ili obustaviti ako se razviju znakovi ili simptomi kognitivnog oštećenja ili neuropsihijatrijske nuspojave, ali je potrebno uzeti u obzir i druge uzroke koji mogu pridonijeti njihovoj pojavi. Učinci zikonotida na kognitivne sposobnosti obično se povlače unutar 1 do 4 tjedna nakon prekida primjene lijeka, ali se u nekim slučajevima mogu zadržati. Preporučuje se neuropsihijatrijska procjena bolesnika prije i poslije početka primjene intratekalnog zikonotida.

U bolesnika s teškom kroničnom boli veća je incidencija samoubojstva i pokušaja samoubojstva nego u općoj populaciji. Zikonotid može uzrokovati ili pogoršati depresiju, s rizikom od samoubojstva u podložnih bolesnika. Poznato je da bolesnici koji u anamnezi prije početka liječenja imaju događaje povezane sa suicidom imaju veći rizik od suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja te ih je stoga potrebno pažljivo pratiti tijekom liječenja. Bolesnicima (i njihovim njegovateljima) treba savjetovati da u slučaju pojave znakova suicidalnih ideacija i ponašanja potraže savjet liječnika. Bolesnicima koji u anamnezi imaju pokušaj suicida tijekom primjene zikonotida, zikonotid se više ne smije davati. Zikonotid je kontraindiciran u bolesnika s pokušajem suicida ili suicidalnim ideacijama tijekom primjene zikonotida u anamnezi (vidjeti dio 4.3).

Depresija središnjeg živčanog sustava (SŽS)
Tijekom primjene zikonotida bolesnici su pokazivali snižene razine svijesti. Bolesnik obično ostaje pri svijesti i disanje nije deprimirano. Događaj može proći sam od sebe, ali primjenu zikonotida treba prekinuti dok se događaj ne povuče. U tih se bolesnika ne preporučuje ponovno uvođenje zikonotida. Također treba razmisliti o povlačenju istodobno primjenjivanih lijekova depresanata središnjeg živčanog sustava jer oni mogu pridonijeti smanjenju razine budnosti.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena posebna klinička ispitivanja interakcija drugih lijekova sa zikonotidom. Međutim, zbog niskih koncentracija zikonotida u plazmi, metabolizma preko ubikvitarnih peptidaza i relativno niskog vezanja na proteine plazme (vidjeti dio 5.2), interakcije na temelju metabolizma ili interakcije u obliku izmještanja s proteina plazme nisu vjerojatne između zikonotida i drugih lijekova.

Nema dostupnih kliničkih podataka o interakciji intratekalnog oblika kemoterapije i intratekalno primijenjenog zikonotida. Zikonotid je kontraindiciran u kombinaciji s intratekalnim oblikom kemoterapije (vidjeti dio 4.3).

Samo je mali broj bolesnika primao sistemsku kemoterapiju i intratekalni zikonotid. Potreban je oprez kad se zikonotid primjenjuje u bolesnika koji primaju sistemsku kemoterapiju (vidjeti dio 4.4).

Ne očekuje se da bi lijekovi koji utječu na specifične peptidaze/proteaze utjecali na koncentraciju zikonotida u plazmi. Na temelju ograničenih kliničkih istraživanja, i inhibitori angiontenzin konvertirajućeg enzima (npr. benazepril, lizinopril i moeksipril) i inhibitori proteaza HIV-a (npr. ritonavir, sakvinavir, indinavir), nemaju očigledan učinak na razinu zikonotida u plazmi.

Zikonotid ne ulazi u interakciju s opioidnim receptorima. Ako se obustavlja primjena opioida kada se uvodi terapija zikonotidom, opioide treba ukidati postupno. Bolesnicima kojima se obustavljaju intratekalni opioidi, dozu intratekalne infuzije opioida treba postupno smanjivati tijekom nekoliko tjedana i zamijeniti ih farmakološki ekvivalentnom dozom peroralnih opioida. Moguće je intratekalni zikonotid dodavati stabilnim dozama intratekalnog morfina (vidjeti dio 5.1), ali zahtijeva posebnu pozornost jer je u ispitivanju 202, iako je doza zikonotida bila mala, opažena velika stopa neuropsihijatrijskih nuspojava (smetenost/poremećeno mišljenje, paranoidne reakcije i halucinacije te poremećen hod) od kojih su neke bile ozbiljne. Povraćanje i anoreksija te periferni edem također su opaženi kad se intratekalni zikonotid dodavao intratekalnom morfinu. Dodavanje intratekalnog

morfina stabilnim dozama intratekalnog zikonotida bolje se podnosi (prijavljen je pruritus) (vidjeti dio 5.1).

Povećana incidencija somnolencije opažena je kada se zikonotid primjenjivao zajedno sa sistemskim baklofenom, klonidinom, bupivakainom ili propofolom pa se stoga u ovom trenutku ne podržava njihova istodobna primjena.

Nema podataka o istodobnoj primjeni djelomičnih opioidnih agonista (npr. buprenorfin) i zikonotida.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni zikonotida u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti zikonotid tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se zikonotid/metaboliti u majčino mlijeko u ljudi.

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Nužno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Prialt uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Specifična ispitivanja u svrhu procjene učinaka zikonotida na plodnost u ljudi nisu provedena. U ispitivanju plodnosti mužjaka i ženki štakora nisu opaženi učinci u mužjaka dok su u ženki opažena smanjenja žutog tijela, mjesta implantacije i broja živih embrija (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Prialt umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Zikonotid može prouzročiti smetenost, somnolenciju i druge neurološke nuspojave; stoga bolesnike treba upozoriti da ne upravljaju vozilima i strojevima ako opaze takvo djelovanje.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Sigurnost primjene zikonotida kao neprekinute intratekalne infuzije procijenjena je u više od 1400 bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima akutne i kronične boli. Trajanje liječenja bilo je u rasponu od jednosatne infuzije u obliku bolusa do neprekinute primjene tijekom više od 6 godina. Medijan vremena izloženosti bio je 43 dana. Doza infuzije iznosila je od 0,03 - 912 μg/dan, s medijanom konačne doze od 7,2 μg/dan.

U kliničkim ispitivanjima nuspojave na primjenu lijeka imalo je 88 % bolesnika. Najčešće prijavljene nuspojave iz dugotrajnih kliničkih ispitivanja bile su omaglica (42 %), mučnina (30 %), nistagmus (23 %), stanje smetenosti (25 %), poremećen hod (16 %), oštećenje pamćenja (13 %), zamagljen vid (14 %), glavobolja (12 %), astenija (13 %), povraćanje (11 %) i somnolencija (10 %). Većina nuspojava bile su blagog do umjerenog intenziteta i s vremenom su nestale.

Tablični popis nuspojava
Stope incidencije nuspojava prijavljenih u kliničkim ispitivanjima intratekalne primjene zikonotida (kratkotrajna i dugotrajna izloženost) navedene su u tablici, osim kad je naznačeno drugačije. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema padajućoj učestalosti.

Vrlo često (≥ 1/10)
Često (≥ 1/100 i < 1/10)
Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)
Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)
Vrlo rijetko (< 1/10 000)
Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Organski sustav	**Vrlo često**	**Često**	**Manje često**	**Nepoznato**
Infekcije i infestacije			sepsa, meningitis	
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaktička reakcija[a]
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjeni apetit, anoreksija		
Psihijatrijski poremećaji	stanje smetenosti	anksioznost, slušne halucinacije, nesanica, agitacija, dezorijentacija, halucinacije, vidne halucinacije, depresija, paranoja, razdražljivost, pogoršanje depresije, nervoza, afektivna labilnost, promjene mentalnog statusa, pogoršanje anksioznosti, pogoršanje smetenosti	delirij, psihotični poremećaj, suicidalna ideacija, pokušaj suicida, blokada misli, neuobičajeni snovi, agresivnost	

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	omaglica, nistagmus, slabljenje pamćenja, glavobolja, somnolencija	dizartrija, amnezija, disgeuzija, tremor, poremećaj ravnoteže, ataksija, afazija, osjećaj žarenja, sedacija, parestezija, hipoestezija, smetnje pozornosti, poremećaj govora, arefleksija, poremećena koordinacija, posturalna omaglica, kognitivni poremećaj, hiperestezija, hiporefleksija, ageuzija, snižena razina svijesti, disestezija, parosmija, mentalno oštećenje	inkoherencija, gubitak svijesti, koma, stupor, konvulzije, cerebrovaskularni događaj, encefalopatija	
Poremećaji oka	zamagljen vid	diplopija, smetnje vida, fotofobija		
Poremećaji uha i labirinta		vrtoglavica, tinitus		
Srčani poremećaji			fibrilacija atrija	
Krvožilni poremećaji		ortostatska hipotenzija, hipotenzija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		dispneja	respiratorni distres	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, povraćanje	proljev, suha usta, konstipacija, pogoršanje mučnine, bol u gornjem dijelu abdomena	dispepsija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus, pojačano znojenje	osip	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u udovima, mialgija, mišićni spazam, mišićni grč, mišićna slabost, artralgija, periferno oticanje	rabdomioliza, miozitis, bol u leđima, trzanje mišića, bol u vratu	

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		retencija urina, otežani početak mokrenja, dizurija, urinarna inkontinencija	akutno zatajenje bubrega	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	poremećaj hoda, astenija	umor, pireksija, letargija, periferni edem, tresavica, pad, bol u prsištu, osjećaj hladnoće, bol, osjećaj nervoze, pogoršanje bola	teškoće pri hodu	
Pretrage		povišena kreatin fosfokinaza u krvi, smanjenje tjelesne težine	abnormalnosti u elektrokardiogramu, povišena aspartat aminotransferaza, povišena kreatin fosfokinaza skeletnih mišića u krvi, povišena tjelesna temperatura	

[a] Iz spontanih prijava

Opis izabranih nuspojava

Meningitis

Primjena lijekova intratekalnim putem uključuje rizik od potencijalno ozbiljnih infekcija kao što je meningitis, koji može biti životno opasan. Bolesnici i liječnici trebaju pozorno pratiti moguću pojavu simptoma i znakova meningitisa (vidjeti dio 4.4).

Povišenje kreatin fosfokinaze

Povišenje kreatin fosfokinaze obično je bilo asimptomatsko. Preporučuje se praćenje kreatin fosfokinaze. U slučaju progresivnog ili značajnog povišenja kreatin fosfokinaze povezanog s kliničkom slikom miopatije ili rabdomiolize potrebno je razmotriti obustavu zikonotida (vidjeti dio 4.4).

Nuspojave središnjeg živčanog sustava

Kognitivne i neuropsihijatrijske nuspojave česte su u bolesnika liječenih zikonotidom. Kognitivna oštećenja u pravilu se javljaju nakon nekoliko tjedana liječenja. U bolesnika liječenih zikonotidom zabilježene su epizode akutnih psihijatrijskih poremećaja kao što su halucinacije, paranoidne reakcije, neprijateljsko ponašanje, agresivnost, delirij, psihoza i manične reakcije. Dozu zikonotida treba smanjiti ili obustaviti ako se razviju znakovi ili simptomi kognitivnog oštećenja ili neuropsihijatrijske nuspojave, ali je potrebno uzeti u obzir i druge uzroke koji mogu pridonijeti njihovoj pojavi. Učinci zikonotida na kognitivne sposobnosti obično se povlače unutar 1 do 4 tjedna nakon prekida primjene lijeka, ali se u nekim slučajevima mogu zadržati.

Dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika od suicida tijekom primjene zikonotida. Prialt je kontraindiciran u bolesnika s pokušajem suicida ili suicidalnim ideacijama tijekom primjene zikonotida u anamnezi (vidjeti dio 4.3). Preporučuje se neuropsihijatrijska procjena bolesnika prije i nakon početka intratekalne primjene zikonotida (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U ispitivanjima intravenske infuzije, zdravi muški dobrovoljci primili su zikonotid u dozama do 70 000 µg/dan ili 3200 puta većim od najviše preporučene dnevne doze intratekalne infuzije. Posturalna hipotenzija opažena je u gotovo svih ispitanika koji su primili visoke intravenske doze zikonotida.

Najveća preporučena intratekalna doza iznosi 21,6 µg/dan. U kliničkim ispitivanjima maksimalna namjeravana intratekalna doza zikonotida bila je 912 µg/dan, nakon titracije prema višim vrijednostima u trajanju od 7 dana.

Simptomi
U jednom kliničkom ispitivanju, muškarac koji je bolovao od karcinoma primio je slučajno prekomjernu intratekalnu dozu zikonotida od 744 µg tijekom 24 sata (31 µg/h) a zatim je nastavio liječenje svojom određenom dozom nakon što je na vizualno analognoj ljestvici za mjerenje intenziteta bola (engl. *Visual Analog Scale of Pain Intensity*, VASPI) zabilježeno smanjenje od 82 na 2,5 mm. U nekih bolesnika koji su primili intratekalne doze veće od najviše preporučene doze opaženi su pretjerani farmakološki učinci, npr. ataksija, nistagmus, omaglica, stupor, snižena razina svijesti, spazam mišića, stanje smetenosti, sedacija, hipotenzija, afazija, poremećaj govora, mučnina i povraćanje. Nije bilo indikacija za respiratornu depresiju. Većina bolesnika koji su promatrani oporavila se unutar 24 sata nakon prekida primjene lijeka.

Liječenje
U bolesnika koji prime prekomjernu dozu potrebno je primjenjivati opće potporne mjere liječenja sve dok se ne povuku pretjerani farmakološki učinci lijeka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analgetici, drugi analgetici i antipiretici, ATK oznaka: N02BG08

Mehanizam djelovanja
Zikonotid je sintetički analog ω-konopeptida, MVIIA nađenog u otrovu morskog puža *Conus magus*. On je blokator kalcijevih kanala N-tipa (NCCB). Blokatori kalcijevih kanala N-tipa reguliraju otpuštanje neurotransmitera u specifičnoj populaciji neurona odgovornih za spinalni prijenos boli. U vezanju za te neuronalne blokatore kalcijevih kanala N-tipa, zikonotid inhibira o naponu ovisan protok kalcija u primarna nociceptivna aferentna živčana vlakna koja završavaju u površinskim slojevima stražnjeg roga kralježnične moždine. Nadalje, to inhibira njihovo otpuštanje neurotransmitera (uključujući tvar P) te na taj način kralježničnu signalizaciju bola.

Farmakodinamički učinci
Iako su opaženi statistički značajni odnosi i umjerena korelacija između izloženosti cerebrospinalne tekućine (AUC, C_{max}) i izmjerenog kliničkog odgovora 1 sat nakon intratekalne primjene, još nisu ustanovljeni jasno definirani odnosi između doze, koncentracije i odgovora. Mnogi bolesnici u kojih je

postignut odgovor ostvare gotovo maksimalnu analgeziju u roku od nekoliko sati nakon primjene odgovarajuće doze. Međutim, u nekih bolesnika maksimalni učinci mogu biti odgođeni. S obzirom na pojavu analgezije i nuspojava pri sličnim dozama, preporučeni minimalni interval između povećanja doza iznosi 24 sata, a preporučeni interval, iz sigurnosnih razloga, 48 sati ili više. Ako je potrebno, dozu se može smanjiti za bilo koju količinu (uključujući zaustavljanje infuzije) radi kontrole nuspojava.

Nuspojave živčanog sustava, osobito omaglica, mučnina i poremećen hod čini se da su u korelaciji s izloženošću cerebrospinalne tekućine, iako točan odnos nije ustanovljen.

Niska izloženost plazme događa se tijekom intratekalne infuzije zbog malih preporučenih brzina intratekalne infuzije a relativno brzog klirensa plazme (vidjeti dio 5.2). Dakle, farmakološki učinci u odnosu na sistemsku izloženost trebali bi biti minimalni.

Medijan doze kojom se postigao odgovor u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima iznosio je otprilike 6,0 µg/dan, a otprilike 75 % bolesnika s odgovorom trebalo je dozu ≤ 9,6 µg/dan. Međutim, radi ograničavanja javljanja ozbiljnih nuspojava, prijave iz kliničke prakse pokazuju da u bolesnika s odgovorom može biti potrebna manja dnevna doza od otprilike 3,0 do 4,5 µg/dan ili manja.
Da bi se ograničila pojava ozbiljnih nuspojava, preporučuje se mala početna doza i sporija titracija s obzirom na uzak terapijski raspon. Maksimalna preporučena doza iznosi 21,6 µg/dan.
Međutim, u kliničkim je ispitivanjima primijećeno da bolesnici koji podnose doze od 21,6 µg/dan, nakon polagane titracije tijekom 3 do 4 tjedna, obično podnose više doze do 48,0 µg/dan.

Nema dokaza o razvoju farmakološke tolerancije na zikonotid u bolesnika. Međutim, s obzirom na ograničene podatke, razvoj tolerancije se ne može isključiti. Ako se potrebna doza zikonotida neprekidno povećava, a nema poboljšanja ili povećanja nuspojava, treba provjeriti prohodnost intratekalnog katetera.

U ograničenom broju ispitivanja dostupnih u literaturi, istraživani su drugi mogući režimi doziranja uključujući početak doziranja primjenom nižih doza zikonotida i bolusa.

Ispitivanja primjene bolusa pokazuju da doze u obliku bolusa mogu biti od pomoći kako bi se otkrili bolesnici koji mogu imati koristi od dugoročne primjene zikonotida, ali primjena bolusa može za posljedicu imati više nuspojava nego primjena kontinuiranom infuzijom. Ta ispitivanja pokazuju da druge metode primjena zikonotida jesu moguće, međutim, zbog ograničenog broja bolesnika rezultati nisu uvjerljivi i zasad nema dovoljno dokaza za konačnu preporuku o primjeni takvih alternativnih režima doziranja.

<u>Klinička djelotvornost i sigurnost</u>
Provedena su tri placebom kontrolirana ispitivanja s intratekalnim zikonotidom.

U dva kratkotrajna ispitivanja, 95-001 (maligna bol) i 96-002 (nemaligna bol) provedena na 366 bolesnika, dokazana je djelotvornost intratekalnog zikonotida u slučaju teške kronične boli na temelju postotka promjene na vizualno analognoj ljestvici za mjerenje intenziteta bola (*Visual Analog Scale of Pain Intensity*, VASPI) kao primarne mjere djelotvornosti. Ta su ispitivanja trajala kratko, 5 odnosno 6 dana, i u njima su primijenjene doze povećavane brže i bile su više od onih preporučenih u dijelu 4.2.

Rezultati djelotvornosti u ispitivanju 95-001 (maligna bol i nemaligna bol, Staats i sur. 2004.)

	Podjela u početnom liječenju		
Parametar	**Zikonotid (n = 71)**	**Placebo (n = 40)**	**p-vrijednost**
Srednja vrijednost rezultata VASPI prije liječenja u mm (SD)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	_
Srednja vrijednost rezultata VASPI na kraju početne titracije u mm (SD)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	_
% poboljšanja u rezultatu VASPI na kraju početne titracije (SD)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Bolesnici s odgovorom[a] n (%)	34 (47,9 %)	7 (17,5 %)	0,001
Početna doza zikonotida	9,6 µg/dan (0,4 µg/h)		
Učestalost titracije	svakih 12 sati		
Prilagođena[b] početna doza	2,4 µg/dan (0,1 µg/h) ili manje		
Prilagođena[b] učestalost titracije	svaka 24 sata do maksimalne doze ili analgezije		
Doza na kraju titracije (µg/h) Srednja vrijednost Medijan Raspon	 0,91 0,60 0,074 - 9,36		

[a]Bolesnici s odgovorom definirani su kao bolesnici koji su: 1) imali pad ≥ 30 % u rezultatu VASPI u usporedbi s onim prije liječenja; 2) primali su stabilnu ili smanjenu dozu opioidnih analgetika; i 3) vrsta opioida im nije promijenjena ako su ih primali prije infuzije.

[b]Prilagodbe protokola bile su potrebne radi bolje podnošljivosti nakon pojave vrlo brojnih neuroloških nuspojava koje su dovele do visoke učestalosti prekida liječenja. Nuspojave su bile reverzibilne te je njihova učestalost opala sa smanjenjem početne doze i učestalosti titracije.

Trajanje ispitivanja: pet dana.

SD – standardna devijacija

Rezultati djelotvornosti u ispitivanju 96-002 (nemaligna bol, Wallace i sur. 2006.)

	Podjela u početnom liječenju		
Parametar	**Zikonotid (n = 169)[b]**	**Placebo (n = 86)**	**p-vrijednost**
Srednja vrijednost rezultata VASPI prije liječenja u mm (SD)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	_
Srednja vrijednost rezultata VASPI na kraju početne titracije u mm (SD)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	_
% poboljšanja u rezultatu VASPI na kraju početne titracije (SD)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Bolesnici s odgovorom[a] n (%)	57 (33,7 %)	11 (12,8 %)	< 0,001
Početna doza zikonotida	9,6 µg/dan (0,4 µg/h)		
Učestalost titracije	svaka 24 sata do analgezije, maksimalne doze ili nuspojava		
Vrijeme titracije (h) i doza (µg/h)	0-24 0,4 24-48 0,9 48-72 1,8 72-96 3,4 96-120 5,3 120-144 7,0		
Revidirana[c] početna doza	2,4 µg/dan (0,1 µg/h)		
Revidirana[c] učestalost titracije	svaka 24 sata do maksimalne doze ili analgezije		
Revidirano[c] vrijeme titracije (h) i doza (µg/h)	0-24 0,1 24-48 0,2 48-72 0,3 72-96 0,6 96-120 1,2 120-144 2,4		
Doza na kraju titracije (µg/h) Srednja vrijednost Medijan Raspon	 1,02 0,50 0,019 - 9,60		

[a]Bolesnici s odgovorom definirani su kao bolesnici koji su: 1) imali pad ≥ 30 % u rezultatu VASPI u usporedbi s onim prije liječenja; 2) primali su stabilnu ili smanjenu dozu opioidnih analgetika; i 3) vrsta opioida im nije promijenjena ako su ih primali prije infuzije.
[b]164 bolesnika dalo je rezultate VASPI za zikonotid na kraju titracije
[c]Prilagodbe protokola radi bolje podnošljivosti bile su potrebne zbog razvoja štetnih događaja pri velikim dozama.
Trajanje ispitivanja: šest dana, s dodatnim održavanjem još 5 dana ambulantno u bolesnika s odgovorom na zikonotid.
SD – standardna devijacija

Etiologije bola u ispitivanju 95-001 (maligna bol) i 96-002 (nemaligna bol) bile su različite i uključivale su bol kostiju (n = 38) uglavnom zbog metastaza u kostima (n = 34), mijelopatiju (n = 38), od čega je pola bolesnika imalo ozljedu kralježnične moždine s paralizom (n = 19), neuropatiju (n = 79), radikulopatiju (n = 24), spinalnu bol (n = 91) većinom zbog neuspjelog kirurškog zahvata (n = 82) i bol druge etiologije (n = 82). Neki su bolesnici imali više od jednog uzroka boli. Djelotvornost intratekalnog zikonotida bila je vidljiva u svim skupinama.

Ispitivanje 301 (n = 220) trajalo je dulje (21 dan), uključivalo je oprezniju titraciju prema višim dozama te niže doze intratekalnog zikonotida i uključivalo je populaciju bolesnika u koje se najteže

postizao odgovor (refraktorna) u sva tri ispitivanja. U ispitivanju 301 intratekalna terapija s kombinacijama analgetika bila je neuspješna u svih bolesnika i njihovi liječnici smatrali su da je 97% bolesnika refraktorno na postojeća dostupna liječenja. Većina ih je imala bol u kralježnici (n = 134), a osobito oni s neuspjelim kirurškim zahvatom kralježnice (n = 110); manji je broj imao neuropatiju (n=36). U samo pet bolesnika bol je bila maligna. Primarni ishod bio je postotak promjene u rezultatu VASPI. Djelotvornost intratekalnog zikonotida bila je u ispitivanju 301 manja nego u prethodna dva kratka ispitivanja. Učestalost i težina nuspojava također su bile manje, uglavnom zbog manje početne doze od 2,4 µg/dan (0,1 µg/h). Titracija je bila dopuštena nakon minimalno 24 sata, a povećanja doze ograničena na 1,2 do 2,4 µg/dan.

Rezultati djelotvornosti u ispitivanju 301 (refraktorna bol, Rauck i sur. 2006.)

	Podjela u početnom liječenju		
Parametar	**Zikonotid (n = 112)**	**Placebo (n = 108)**	**p-vrijednost**
Srednja vrijednost rezultata VASPI prije liječenja u mm (SD)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Srednja vrijednost rezultata VASPI na kraju početne titracije u mm (SD)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	_
% poboljšanja u rezultatu VASPI na kraju početne titracije (SD)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Bolesnici s odgovorom[a] n (%)	18 (16,1 %)	13 (12,0 %)	0,390
Početna doza zikonotida	2,4 µg/dan (0,1 µg/h)		
Učestalost titracije	minimalno 24 sata		
Povećanje doze	ograničeno na 1,2-2,4 µg/dan (0,05-0,10 µg/h)		
Doza na kraju titracije (µg/h) Srednja vrijednost Medijan Raspon	 0,29 0,25 0,0 - 0,80		

[a]Bolesnici s odgovorom definirani su kao bolesnici koji su imali pad ≥ 30 % u rezultatu VASPI u usporedbi s onim prije liječenja.
Trajanje ispitivanja: 21 dan.
SD – standardna devijacija

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet
Nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, objavljeni su podaci iz stvarne kliničke prakse o dugotrajnoj kontroli boli zikonotidom u monoterapiji u < 100 bolesnika. U bolesnika s odgovorom na početnu ispitivanu dozu (oko 50 % bolesnika), sigurna i djelotvorna primjena zikonotida s malom početnom dozom, malim povećanjima doze i manjom učestalošću titracije dovela je do ublažavanja boli uz poboljšan sigurnosni profil u odnosu na veliku početnu dozu i brzu titraciju.

Ispitivanja kombinacije s intratekalnim morfinom
Klinička ispitivanja 201 i 202 pokazuju da kombinacija intratekalnog zikonotida i intratekalnog morfina može učinkovito smanjiti bol te tijekom kontinuiranog razdoblja smanjiti sistemsku primjenu opioida u bolesnika u kojih bol nije bila odgovarajuće kontrolirana primjenom maksimalno podnošljive doze samo intratekalnog zikonotida (medijan 8,7 µg/dan, srednja vrijednost 25,7 µg/dan - ispitivanje 201) ili intratekalnog morfina (ispitivanje 202). Kada se intratekalni zikonotid dodaje stabilnim dozama intratekalnog morfina mogu se, kao i kod započinjanja monoterapije intratekalnog zikonotida, pojaviti psihotične nuspojave (npr. halucinacije, paranoidne reakcije) ili povećanje nuspojava može zahtijevati prekid primjene (vidjeti dio 4.5).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika zikonotida u cerebrospinalnoj tekućini ispitana je nakon jednosatnih intratekalnih infuzija od 1 do 10 µg zikonotida u bolesnika s kroničnom boli. Ispitivana je također farmakokinetika

plazme nakon primjene intravenskih doza (0,3 – 10 μg/kg/24 h). Podaci intratekalne i intravenske farmakokinetike sažeto su prikazani u nastavku.

Farmakokinetika zikonotida u cerebrospinalnoj tekućini i u plazmi [srednja vrijednost ± SD (medijan)]

Put primjene	**Tekući matriks**	**Broj bolesnika**	**CL (ml/min)**	**Vd (ml)**	**$t_{½}$ (h)**
intratekalni	cerebrospinalna tekućina	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
intravenski	plazma	21	270 ± 44 (260)	30 460 ± 6366 (29 320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

CL = klirens; Vd = volumen distribucije; t½ = poluvijek

Apsorpcija
Nakon intratekalne primjene (1 – 10 μg) u trajanju od jednog sata, kumulativna izloženost (AUC; raspon: 83,6 – 608 ng/h/ml) i najviša izloženost (C_{max}; raspon: 16,4 – 132 ng/ml) imale su vrijednosti promjenjive i ovisne o dozi, ali činile su se samo približno proporcionalne dozi. Plazmatske koncentracije nakon neprekinute (≥ 48 h) intratekalne infuzije (≤ 21,6 μg/dan) čini se da su relativno niske i u pravilu se ne mogu detektirati (tj. oko 80 % uzoraka plazme uzetih od bolesnika s bolovima ne sadrže mjerljivu količinu lijeka; < 0,04 ng/ml). Nije opažena akumulacija zikonotida u plazmi nakon dugotrajne intratekalne primjene (do 9 mjeseci).

Distribucija
Medijan distribucije u volumenu cerebrospinalne tekućine za zikonotid (Vd: 99 ml) nalazi se između volumena cerebrospinalne tekućine u kralježničnoj moždini (približno 75 ml) i ukupnog volumena cerebrospinalne tekućine (približno 130 ml). Čini se da se zikonotid raspodjeljuje uglavnom u cerebrospinalnoj tekućini dok ne dospije u sistemsku cirkulaciju. Kada uđe u sistemsku cirkulaciju, zikonotid se izgleda intenzivnije raspodijeli, plazmatski volumen distribucije iznosi približno 30 l i u ljudi se samo oko 53 % veže (nespecifično) na proteine plazme.

Biotransformacija
Zikonotid je peptid koji se sastoji od 25 prirodnih aminokiselina L-konfiguracije, i čini se da se ne metabolizira mjerljivo u cerebrospinalnoj tekućini. Nakon ulaza u sistemsku cirkulaciju, očekuje se da da će zikonotid biti prvenstveno osjetljiv na proteolitičko cijepanje od strane različitih ubikvitarnih peptidaza/proteaza prisutnih u većini organa (npr. bubreg, jetra, pluća, mišići itd.) pa stoga razgrađen na fragmente peptida i njihove sastavne pojedinačne slobodne aminokiseline. Očekuje se da će tako nastale slobodne aminokiseline preuzeti stanični prijenosni sustavi te da će postati ili dio normalnog intermedijarnog metabolizma ili supstrati konstitutivnih biosintetskih procesa. Zbog velike raspodjele tih peptidaza ne očekuje se da će oštećenje jetre ili bubrega utjecati na sistemski klirens zikonotida. Biološka aktivnost različitih očekivanih proteolitičkih razgradnih produkata nije procjenjivana. Nije vjerojatno da će razgradni produkti zikonotida imati značajno biološko djelovanje, jer je nađeno da peptidi sastavljeni od pojedinačnih struktura peptidne petlje imaju nekoliko puta manji afinitet vezanja za kalcijeve kanale osjetljive na napon N-tipa nego osnovni spoj (zikonotid).

Eliminacija
Srednja vrijednost klirensa zikonotida (0,38 ml/min) odgovara brzini obnavljanja cerebrospinalne tekućine u odraslih osoba (0,3 - 0,4 ml/min). Stoga se, izgleda, zikonotid uglavnom eliminira iz cerebrospinalne tekućine (srednje $t_{½}$ = 4,6 h) prijelazom cerebrospinalne tekućine iz središnjeg živčanog sustava preko arahnoidnih resica uz posljedični prijelaz u sistemsku cirkulaciju. Zbog male brzine intratekalne infuzije i relativno brzog klirensa plazme, nakon intratekalne primjene mogu se opaziti vrlo niske cirkulirajuće koncentracije zikonotida u plazmi. Srednja vrijednost poluvijeka ($t_{½}$) eliminacije plazme iznosi 1,3 sata. Zikonotid je peptid relativno male molekularne težine (MW = 2639) i filtrira se u bubrežnom glomerulu ali samo minimalne količine zikonotida (< 1 %) nađu u urinu nakon intravenske infuzije. To je zbog toga što gotovo sva filtrirana djelatna tvar prolazi brzu endocitozu i konačno se prenosi natrag u sistemsku cirkulaciju.

Oštećenje jetre i bubrega
Nisu provedena službena ispitivanja procjene utjecaja bubrežne ili jetrene disfunkcije; međutim, s obzirom da su peptidaze prisutne u različitim tjelesnim organima, ne očekuje se da će bubrežna ili jetrena disfunkcija značajno utjecati na sistemsku izloženost zikonotidu.

Druge posebne populacije
Iako su dostupni tek ograničeni podaci, pri intratekalnoj primjeni nije opažen utjecaj rase, visine, težine, spola ili dobi na koncentraciju zikonotida u cerebrospinalnoj tekućini.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izloženosti dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

U ispitivanjima neprekinute intratekalne infuzije srednjeg trajanja u štakora i pasa, učinci na ponašanje opaženi su pri dozama ≥ 8 puta od najviše preporučene doze kliničke intratekalne infuzije od 21,6 µg/dan (na temelju mg/kg). Ti su učinci bili definirani pretjeranim farmakološkim djelovanjem zikonotida, a ne neurotoksičnim lezijama ili toksičnošću ciljnog organa. Opažanja su uključivala prolazne i reverzibilne neurološke učinke kao što su tremor, nekoordinirani pokreti, hiperaktivnost i hipoaktivnost.

Dugoročne posljedice kontinuiranog bloka kalcijevih kanala N-tipa na funkciju neurona nisu dokazane u pokusnih životinja. Promjene u neurološkoj signalizaciji u pokusnih životinja nisu ispitivane. Zikonotid nije inducirao genske mutacije bakterija i nije bio genotoksičan. Nisu provedena ispitivanja kronične toksičnosti na životinjama kako bi se procijenio karcinogeni potencijal zikonotida. Međutim, zikonotid nije inducirao transformaciju stanica u testu *in vitro* provedenom na embriju sirijskog hrčka (SHE) i nije pospješio proliferaciju stanica (stvaranje preneoplastičnih lezija) ili apoptozu nakon subkronične intratekalne izloženosti u pasa.

U ispitivanjima plodnosti na štakorima nije bilo učinaka u mužjaka dok su u ženki opažena smanjenja žutog tijela, mjesta implantacije i broja živih embrija. U štakora nisu opaženi učinci na reprodukciju u ženki i postnatalni razvoj pri sistemskoj izloženosti do 2300 puta većoj od izloženosti pri najvećoj preporučenoj intratekalnoj dozi u ljudi.

Zikonotid nije bio teratogen u štakora i kunića pri izloženosti < 100 puta većoj od plazmatskih koncentracija u čovjeka.

Ti rezultati ne pokazuju značajan rizik za ljude zbog relativno visokih sistemskih izlaganja potrebnih da bi se takvi učinci pojavili u štakora i kunića.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

metionin
natrijev klorid
voda za injekcije
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

5 godine

Rok valjanosti u primjeni (razrijeđeni lijek)
Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni iznosi 60 dana pri 37 °C.

S mikrobiološkog stajališta, ako je lijek razrijeđen treba ga odmah prebaciti u infuzijsku pumpu. Ako se lijek ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja lijeka u primjeni i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika, i to vrijeme obično ne bi smjelo biti dulje od 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim kad je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice od stakla tipa I s čepovima od butilne gume prevučenim fluoriranim polimerom.

Jedna bočica sadrži 1, 2 ili 5 ml otopine za infuziju.

Jedna bočica u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ako je potrebno razrjeđivanje, Prialt se mora prije primjene razrijediti u aseptičkim uvjetima s 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekcije bez konzervansa. Koncentracija otopine primijenjene infuzijskom pumpom ne smije biti manja od 5 µg/ml zikonotida u vanjskoj pumpi, i 25 µg/ml u unutarnjoj pumpi.

Prilikom pripreme i rukovanja otopinom za infuziju i ponovnog punjenja pumpe, potrebno se strogo pridržavati aseptičkog postupka. Bolesnik i zdravstveni radnici moraju biti upoznati s rukovanjem vanjskim i unutarnjim infuzijskim sustavima i moraju biti svjesni potrebe nadzora da se ne pojavi infekcija.

Posebne upute za uporabu pumpi mora dostaviti proizvođač.

Prialt se pokazao kemijski i fizikalno kompatibilan s ugradivom pumpom Synchromed i vanjskom pumpom CADD-Micro u prethodno navedenim razinama koncentracija. Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni u trajanju od 14 dana pri temperaturi od 37 °C dokazana je u pumpi Synchromed kada pumpa prethodno nije bila izložena lijeku. Stoga se početno punjenje mora zamijeniti nakon 14 dana.

U pumpi Synchromed koja je prethodno bila izložena lijeku, Prialt je bio stabilan 60 dana pri temperaturi od 37 °C. U pumpi CADD-Micro dokazana je stabilnost u trajanju od 21 dan na sobnoj temperaturi.

Tehnički podaci dani su samo informativno i ne smiju ograničavati izbor zdravstvenim radnicima. Za primjenu Prialta treba upotrijebiti pumpe obilježene oznakom CE, ekvivalentne pumpama Synchromed i CADD-Micro.

Pumpe koje su već bile upotrijebljene za primjenu drugih lijekova, prije punjenja lijekom Prialt moraju se isprati tri puta 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekcije (bez konzervansa). Uvođenje zraka u spremnik ili uložak pumpe treba smanjiti na najmanju moguću mjeru jer kisik može razgraditi zikonotid.

Prije početka terapije, unutarnju pumpu treba isprati tri puta s 2 ml Prialta u koncentraciji od 25 µg/ml. Koncentracija Prialta u pumpi koja prije nije bila upotrijebljena može se smanjiti zbog adsorpcije na površinama uređaja i/ili razrjeđenja u preostalom prostoru uređaja. Zbog toga, nakon prve primjene lijeka Prialt spremnik treba isprazniti i ponovno napuniti nakon 14 dana. Kasnije, pumpu treba isprazniti i ponovno napuniti svakih 60 dana.

Prije primjene Prialt treba vizualno pregledati zbog moguće prisutnosti čestica i promjene boje. Otopina se ne smije primijeniti ako je promijenila boju ili je mutna ili su u njoj opažene čestice.

Samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/04/302/001 – 1 ml otopina za infuziju
EU/1/04/302/002 – 2 ml otopina za infuziju
EU/1/04/302/003 – 5 ml otopina za infuziju

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. veljače 2005.
Datum posljednje obnove odobrenja: 18. rujna 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

HWI pharma services GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Prialt 25 mikrograma/ml otopina za infuziju
zikonotid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 25 mikrograma zikonotida (u obliku zikonotidacetata).
Jedna bočica sadrži 500 mikrograma zikonotida (u obliku zikonotidacetata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Metionin, natrijev klorid, voda za injekcije, kloridna kiselina i natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju.

1 bočica od 20 ml
500 mikrograma/20 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intratekalna primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/04/302/004

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

BOČICA

1. NAZIV LIJEKA

Prialt 25 µg/ml otopina za infuziju
zikonotid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 25 mikrograma zikonotida (u obliku zikonotidacetata).
Jedna bočica sadrži 500 mikrograma zikonotida (u obliku zikonotidacetata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Metionin, natrijev klorid, voda za injekcije, kloridna kiselina i natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju.

1 bočica od 20 ml
500 mikrograma/20 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intratekalna primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/04/302/004

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Prialt 100 mikrograma/ml otopina za infuziju
zikonotid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml:
Jedan ml sadrži 100 mikrograma zikonotida (u obliku zikonotidacetata).
Jedna bočica sadrži 100 mikrograma zikonotida (u obliku zikonotidacetata).

2 ml:
Jedan ml sadrži 100 mikrograma zikonotida (u obliku zikonotidacetata).
Jedna bočica sadrži 200 mikrograma zikonotida (u obliku zikonotidacetata).

5 ml:
Jedan ml sadrži 100 mikrograma zikonotida (u obliku zikonotidacetata).
Jedna bočica sadrži 500 mikrograma zikonotida (u obliku zikonotidacetata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Metionin, natrijev klorid, voda za injekcije, kloridna kiselina i natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju.

1 ml:
1 bočica od 1 ml
1 ml
100 mikrograma/1 ml

2 ml:
1 bočica od 2 ml
2 ml
200 mikrograma/2 ml

5 ml:
1 bočica od 5 ml
5 ml
500 mikrograma/5 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intratekalna primjena.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

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

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prialt 100 µg/ml infuzija
zikonotid
Intratekalna primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

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. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Prialt 25 mikrograma/ml otopina za infuziju
zikonotid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Prialt i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Prialt
3. Kako primjenjivati Prialt
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Prialt
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Prialt i za što se koristi

Prialt sadržava djelatnu tvar zikonotid koja pripada skupini lijekova zvanih analgetici ili sredstva protiv bolova. Prialt se primjenjuje za liječenje teške, dugotrajne boli u odraslih kojima je potreban lijek protiv bolova u obliku intratekalne injekcije (injekcija u prostor koji okružuje kralježničnu moždinu i mozak).

2. Što morate znati prije nego počnete primati Prialt

Ne smijete primati Prialt
- ako ste alergični na zikonotid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako primate lijek protiv karcinoma u prostor oko kralježnične moždine.
- ako ste se pokušali ubiti ili ste razmišljali o samoubojstvu dok ste primali zikonotid.

Upozorenja i mjere opreza
U bolesnika je potrebno provoditi neuropsihijatrijske procjene prije, nakon početka i tijekom intratekalne primjene zikonotida te odmah u slučaju pojave znakova ili simptoma depresije.
Ako se u bolesnika jave simptomi štetnih događaja koji mogu biti opasni po život, njegovatelj se mora odmah obratiti liječniku.

Obratite se svom liječniku prije nego primite Prialt.
- Ovog trenutka ne zna se pouzdano koji su učinci dugotrajnog liječenja Prialtom pa mogućnost toksičnih učinaka na kralježničnu moždinu još nije isključena. U slučaju potrebe za dugotrajnim liječenjem, možda je potreban nadzor (to će odlučiti Vaš liječnik).
- Ako primate Prialt s pomoću pumpe koju nosite izvan tijela, važno je da jednom dnevno provjerite da se na mjestu gdje Vam cjevčica ulazi u tijelo nisu pojavili znakovi infekcije.
- Opazite li znakove infekcije oko cjevčice, kao što je crvenilo kože, oticanje, bol ili iscjedak, obratite se odmah liječniku i zatražite liječenje infekcije.
- Ako Vam se pojavi osjetljivost u predjelu oko cjevčice bez znakova infekcije, trebate se obratiti liječniku za savjet čim prije jer osjetljivost može biti rani znak infekcije.
- Ako primate Prialt preko pumpe koju nosite izvan tijela i na nekom se mjestu prekine spoj infuzijskih cjevčica, odmah se javite liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako imate neki od sljedećih simptoma: visoka temperatura, glavobolja, ukočen vrat, umor, smetenost, osjećaj mučnine, povraćanje ili povremeni napadaji, to mogu biti znakovi

meningitisa. Odmah obavijestite svoga liječnika ako osjetite bilo koji od gore navedenih simptoma.
- Ako Vam se pojavi neželjena promjena u Vašem razmišljanju, raspoloženju ili pamćenju, molimo obavijestite liječnika.
- Molimo obavijestite liječnika ako primate kemoterapiju.
- Možda imate povećanu razinu enzima koji se naziva kreatin kinaza u krvi i iako to obično ne uzrokuje simptome ili tegobe, liječnik će vjerojatno pratiti razinu tog enzima. Osim toga, povremeno možete osjetiti teškoće s mišićima. Ako je to slučaj, morate odmah obavijestiti svog liječnika jer će možda odlučiti prekinuti Vaše liječenje lijekom Prialt.
- Ako nakon primljene terapije osjetite neki od sljedećih simptoma, odmah obavijestite liječnika: iznenadno piskanje, otežano disanje, bol u prsnom košu, oticanje kapaka, lica ili usana, osip ili svrbež (osobito po cijelom tijelu). To mogu biti znakovi teške alergijske reakcije.
- U bolesnika koji trpe dugotrajnu bol postoji veća vjerojatnost za samoubojstvo i pokušaj samoubojstva nego u općoj populaciji. Prialt može također prouzročiti ili pogoršati depresiju u osoba koje su već otprije osjetljive. Ako imate depresiju ili ste je imali u prošlosti, molimo Vas da o tome obavijestite zdravstvenog radnika prije nego što počnete primati Prialt. U slučaju da nakon što se počeli primati Prialt osjetite pogoršanje depresije ili imate neke druge simptome koji utječu na Vaše raspoloženje, molimo Vas da o tome obavijestite zdravstvenog radnika.
- Možda ćete se osjećati mamurno ili možda nećete biti potpuno svjesni svog okruženja tijekom primanja lijeka. Ako se to dogodi, odmah obavijestite liječnika jer će možda odlučiti prekinuti Vaše liječenje lijekom Prialt.

Djeca i adolescenti
Prialt se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Prialt
Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove (npr. baklofen za liječenje spazma mišića, klonidin za liječenje visokog krvnog tlaka, bupivakain za lokalnu anesteziju, morfij za bol, propofol za opću anesteziju ili neki drugi lijek koji se primjenjuje intratekalnom injekcijom (injekcija koja se daje u prostor oko kralježnične moždine i mozga)). Ako ste primili Prialt s nekim drugim lijekovima protiv bolova, možda ćete osjećati pospanost.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Prialt se ne preporučuje tijekom trudnoće niti u žena koje mogu rađati, a ne koriste kontracepciju.

Upravljanje vozilima i strojevima
Prijavljeno je da primjena lijeka Prialt uzrokuje smetenost i pospanost. Pitajte za savjet liječnika prije upravljanja vozilima ili strojevima.

Prialt sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u najvećoj preporučenoj intratekalnoj dozi (21,6 mikrograma na dan), tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Prialt

Vaše liječenje Prialtom provodit će liječnik s iskustvom u davanju lijekova u prostor oko kralježnične moždine te u primjeni unutarnjih i vanjskih infuzijskih pumpi.

Preporučena početna doza *ne smije biti veća od* 2,4 mikrograma na dan. Liječnik Vam može vrlo polako prilagođavati dozu Prialta prema jačini bola koji osjećate, dodajući ne više od 2,4 mikrograma na dan. Najveća doza je 21,6 mikrograma na dan. Na početku liječenja liječnik Vam može povećavati dozu svaki dan ili dva ili rjeđe. Ako je potrebno, dozu se može smanjiti ili zaustaviti ubrizgavanje u slučaju da su nuspojave prevelike.

Prialt se primjenjuje kao vrlo sporo neprekinuto ubrizgavanje u prostor oko kralježnične moždine (intratekalna primjena). Lijek će biti primijenjen kontinuirano iz pumpe koja je ili ugrađena (implantirana) u Vašu trbušnu stijenku ili je nosite izvan tijela, u posebnoj vrećici pričvršćenoj oko struka. Liječnik će s Vama razmotriti koja je vrsta pumpe za Vas najprikladnija i kada je pumpu potrebno ponovno napuniti.

Ublažavanje boli može se postići stupnjevitim postupkom vrlo polagane prilagodbe doze lijeka Prialt. Ako unatoč primjeni Prialta i dalje osjećate jaku bol ili smatrate da su nuspojave prevelike, obratite se liječniku.

Prije nego što počne primjenjivati Prialt, liječnik može odlučiti da Vam polako ukida primjenu opioida (druga vrsta lijekova koji služe za liječenje bola) u kralježničnu moždinu te da ih zamijeni drugim lijekovima protiv bolova.

Ako primite više lijeka Prialt nego što ste trebali
Ako primite više lijeka Prialt nego što je to odredio liječnik, možda se nećete osjećati dobro uz znakove kao što su smetenost, teškoće s govorom, otežano nalaženje pravih riječi, prekomjerno drhtanje, ošamućenost, pretjerana pospanost, osjećaj mučnine ili povraćanje. Ako se to dogodi, odmah se posavjetujte s liječnikom ili otiđite u bolnicu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Ako primijetite ove ozbiljne nuspojave, odmah obavijestite liječnika jer Vam je možda potrebno hitno medicinsko liječenje.

- Meningitis (može se javiti u do 1 na 100 osoba) – upala ovojnica koje obavijaju mozak i kralježničnu moždinu obično prouzročena infekcijom. Simptomi meningitisa su glavobolja, ukočen vrat, nepodnošenje jarkog svjetla, vrućica, povraćanje, smetenost i omamljenost.

- Konvulzije (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) – konvulzije (napadaji) su kada se tijelo osobe brzo i nekontrolirano trese. Za vrijeme konvulzije, mišići osobe se ponavljano stežu i opuštaju pa je mogući gubitak svijesti.

- Pomisli na samoubojstvo ili pokušaj samoubojstva (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba).

- Rabdomioliza (može se javiti u do 1 na 100 osoba) – propadanje mišićnih vlakana koje može uzrokovati oštećenje bubrega. Simptomi rabdomiolize su neuobičajena boja mokraće (smeđe boje), smanjeno stvaranje mokraće, slabost mišića, tupa bol u mišićima i osjetljivost mišića.

- Koma (može se javiti u do 1 na 100 osoba) – stanje bez svijesti uz otežano reagiranje ili buđenje.

- Anafilaktička reakcija (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka) – teška alergijska reakcija čiji su znakovi iznenadno piskanje, otežano disanje, bol u prsnom košu, oticanje kapaka, lica ili usana, osip ili svrbež (osobito po cijelom tijelu).

Ostale nuspojave

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Smetenost, omaglica, zamagljen vid, glavobolja, brzo pomicanje očiju lijevo-desno, gubitak pamćenja ili oštećeno pamćenje (zaboravljivost), povraćanje, mučnina, opća slabost i pospanost.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
Smanjeni apetit, tjeskoba ili pogoršana tjeskoba, halucinacije, nemogućnost usnivanja ili održavanja sna, uznemirenost, gubitak orijentacije, depresija ili pogoršana depresija, nervoza, promjene raspoloženja, promjene mentalnog statusa (poremećeno mišljenje, smetenost), paranoja, razdražljivost, pogoršana smetenost, otežano učenje, pamćenje ili razmišljanje, odsutni ili oštećeni refleksi, teškoće s izražavanjem ili razumijevanjem riječi, nerazumljiv govor, teškoće s govorom ili gubitak sposobnosti govora, tromost, oštećena ravnoteža ili koordinacija, osjećaj žarenja, povećan poremećaj osjeta, snižena razina svijesti (bez odgovora ili gotovo bez svijesti), sedacija, teškoće s koncentracijom, teškoće s osjetom okusa, čudan okus ili bez osjeta okusa, drhtanje, trnci i bockanje, dvoslike, smetnje vida, nepodnošenje svjetla, tinitus (zvonjava u ušima), omaglica ili osjećaj vrtnje, ošamućenost ili omaglica u stojećem položaju, nizak krvni tlak, nedostatak zraka, suha usta, bol u trbuhu, pogoršana mučnina, proljev, zatvor, znojenje, svrbež, mišićna slabost, spazam mišića, grčevi u mišićima, bol u mišićima ili zglobovima, otežano ili bolno mokrenje, teškoće sa započinjanjem ili kontrolom mokrenja, osjećaj nervoze, padanje, bol ili pojačana bol, umor, osjećaj hladnoće, oticanje lica, nogu ili stopala, bol u prsnom košu, biokemijske promjene krvi, mentalno oštećenje i smanjena težina.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
Infekcija krvnog optoka, delirij (osjećaj mentalne smetenosti), psihotični poremećaj (poremećeno mišljenje i percepcija), poremećaji misli, neuobičajeni snovi, inkoherencija (nesposobnost smislenog izražavanja), gubitak svijesti, stupor (bez reakcije/otežana budnost), moždani udar, encefalopatija (poremećaj mozga), agresivnost, poremećeni srčani ritam, otežano disanje, loša probava, osip, upala mišića, bol u leđima, trzanje mišića, bol u vratu, akutno zatajenje bubrega, poremećen zapis rada srca (EKG), povišena tjelesna temperatura, poteškoće s hodanjem.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Prialt

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza "Rok valjanosti" / "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni iznosi 60 dana pri 37 °C.

S mikrobiološkog stajališta, ako je lijek razrijeđen treba ga odmah prebaciti u infuzijsku pumpu. Ako se lijek ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja lijeka u primjeni i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika, i to vrijeme obično ne bi smjelo biti dulje od 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim kad je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je promijenio boju ili je mutan ili su u njemu opažene čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Prialt sadrži
- Djelatna tvar je zikonotid.
- Jedan ml otopine sadrži 25 mikrograma zikonotida (u obliku zikonotidacetata).
- Jedna bočica od 20 ml sadrži 500 mikrograma zikonotida (u obliku zikonotidacetata).
- Drugi sastojci su metionin, natrijev klorid, voda za injekcije, kloridna kiselina i natrijev hidroksid.

Kako Prialt izgleda i sadržaj pakiranja
Prialt je otopina za infuziju (infuzija). Otopina je bistra i bezbojna. Prialt se isporučuje u pakiranjima koja sadrže jednu bočicu od 20 ml.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Njemačka

Proizvođač
HWI pharma services GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 – Laboratório Farmacêutico Lda.
Tel: +351 914224766

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

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

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

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

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)

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)

Ova uputa je zadnji put revidirana u {MM/GGGG}.

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za primjenu i rukovanje

Prialt se isporučuje kao bistra, bezbojna otopina u bočicama za jednokratnu uporabu. Prije primjene treba je vizualno pregledati zbog mogućih čestica i promjene boje. Otopina se ne smije upotrijebiti ako je promijenila boju ili je mutna ili se u njoj opažaju čestice.

Samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Ako je potrebno razrjeđivanje, Prialt se mora prije primjene razrijediti u aseptičkim uvjetima s 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekcije bez konzervansa. Koncentracija otopine primijenjene infuzijskom pumpom ne smije biti manja od 5 µg/ml zikonotida u vanjskoj pumpi, i 25 µg/ml u unutarnjoj pumpi.

Prilikom pripreme i rukovanja otopinom za infuziju i ponovnog punjenja pumpe, potrebno se strogo pridržavati aseptičkog postupka. Bolesnik i zdravstveni radnici moraju biti upoznati s rukovanjem vanjskim i unutarnjim infuzijskim sustavima i moraju biti svjesni potrebe nadzora da se ne pojavi infekcija.

Posebne upute za uporabu pumpi mora dostaviti proizvođač.

Prialt se pokazao kemijski i fizikalno kompatibilan s ugradivom pumpom Synchromed i vanjskom pumpom CADD-Micro u prethodno navedenim razinama koncentracija. Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni u trajanju od 14 dana pri temperaturi od 37 °C dokazana je u pumpi Synchromed kada pumpa prethodno nije bila izložena lijeku. Stoga se početno punjenje mora zamijeniti nakon 14 dana.

U pumpi Synchromed koja je prethodno bila izložena lijeku, Prialt je bio stabilan 60 dana pri temperaturi od 37 °C. U pumpi CADD-Micro dokazana je stabilnost u trajanju od 21 dan na sobnoj temperaturi.

Tehnički podaci dani su samo informativno i ne smiju ograničavati izbor zdravstvenim radnicima. Za primjenu zikonotida treba upotrijebiti pumpe obilježene oznakom CE, ekvivalentne pumpama Synchromed i CADD-Micro.

Pumpe koje su već bile upotrijebljene za primjenu drugih lijekova, prije punjenja zikonotidom moraju se isprati tri puta 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekcije (bez konzervansa). Uvođenje zraka u spremnik ili uložak pumpe treba smanjiti na najmanju moguću mjeru jer kisik može razgraditi zikonotid.

Prije početka terapije, unutarnju pumpu mora se isprati tri puta s 2 ml otopine Prialta u koncentraciji od 25 µg/ml. Koncentracija Prialta u pumpi koja prije nije bila upotrijebljena može se smanjiti zbog adsorpcije na površinama uređaja i/ili razrjeđenja u preostalom prostoru uređaja. Zbog toga, nakon prve primjene lijeka Prialt spremnik treba isprazniti i ponovno napuniti nakon 14 dana. Kasnije, pumpu treba isprazniti i ponovno napuniti svakih 60 dana.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Prialt 100 mikrograma/ml otopina za infuziju
zikonotid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Prialt i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Prialt
3. Kako primjenjivati Prialt
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Prialt
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Prialt i za što se koristi

Prialt sadržava djelatnu tvar zikonotid koja pripada skupini lijekova zvanih analgetici ili sredstva protiv bolova. Prialt se primjenjuje za liječenje teške, dugotrajne boli u odraslih kojima je potreban lijek protiv bolova u obliku intratekalne injekcije (injekcija u prostor koji okružuje kralježničnu moždinu i mozak).

2. Što morate znati prije nego počnete primati Prialt

Ne smijete primati Prialt
- ako ste alergični na zikonotid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako primate lijek protiv karcinoma u prostor oko kralježnične moždine.
- ako ste se pokušali ubiti ili ste razmišljali o samoubojstvu dok ste primali zikonotid.

Upozorenja i mjere opreza
U bolesnika je potrebno provoditi neuropsihijatrijske procjene prije, nakon početka i tijekom intratekalne primjene zikonotida te odmah u slučaju pojave znakova ili simptoma depresije.
Ako se u bolesnika jave simptomi štetnih događaja koji mogu biti opasni po život, njegovatelj se mora odmah obratiti liječniku.

Obratite se svom liječniku prije nego primite Prialt.
- Ovog trenutka ne zna se pouzdano koji su učinci dugotrajnog liječenja Prialtom pa mogućnost toksičnih učinaka na kralježničnu moždinu još nije isključena. U slučaju potrebe za dugotrajnim liječenjem, možda je potreban nadzor (to će odlučiti Vaš liječnik).
- Ako primate Prialt s pomoću pumpe koju nosite izvan tijela, važno je da jednom dnevno provjerite da se na mjestu gdje Vam cjevčica ulazi u tijelo nisu pojavili znakovi infekcije.
- Opazite li znakove infekcije oko cjevčice, kao što je crvenilo kože, oticanje, bol ili iscjedak, obratite se odmah liječniku i zatražite liječenje infekcije.
- Ako Vam se pojavi osjetljivost u predjelu oko cjevčice bez znakova infekcije, trebate se obratiti liječniku za savjet čim prije jer osjetljivost može biti rani znak infekcije.
- Ako primate Prialt preko pumpe koju nosite izvan tijela i na nekom se mjestu prekine spoj infuzijskih cjevčica, odmah se javite liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako imate neki od sljedećih simptoma: visoka temperatura, glavobolja, ukočen vrat, umor, smetenost, osjećaj mučnine, povraćanje ili povremeni napadaji, to mogu biti znakovi

meningitisa. Odmah obavijestite svoga liječnika ako osjetite bilo koji od gore navedenih simptoma.
- Ako Vam se pojavi neželjena promjena u Vašem razmišljanju, raspoloženju ili pamćenju, molimo obavijestite liječnika.
- Molimo obavijestite liječnika ako primate kemoterapiju.
- Možda imate povećanu razinu enzima koji se naziva kreatin kinaza u krvi i iako to obično ne uzrokuje simptome ili tegobe, liječnik će vjerojatno pratiti razinu tog enzima. Osim toga, povremeno možete osjetiti teškoće s mišićima. Ako je to slučaj, morate odmah obavijestiti svog liječnika jer će možda odlučiti prekinuti Vaše liječenje lijekom Prialt.
- Ako nakon primljene terapije osjetite neki od sljedećih simptoma, odmah obavijestite liječnika: iznenadno piskanje, otežano disanje, bol u prsnom košu, oticanje kapaka, lica ili usana, osip ili svrbež (osobito po cijelom tijelu). To mogu biti znakovi teške alergijske reakcije.
- U bolesnika koji trpe dugotrajnu bol postoji veća vjerojatnost za samoubojstvo i pokušaj samoubojstva nego u općoj populaciji. Prialt može također prouzročiti ili pogoršati depresiju u osoba koje su već otprije osjetljive. Ako imate depresiju ili ste je imali u prošlosti, molimo Vas da o tome obavijestite zdravstvenog radnika prije nego što počnete primati Prialt. U slučaju da nakon što se počeli primati Prialt osjetite pogoršanje depresije ili imate neke druge simptome koji utječu na Vaše raspoloženje, molimo Vas da o tome obavijestite zdravstvenog radnika.
- Možda ćete se osjećati mamurno ili možda nećete biti potpuno svjesni svog okruženja tijekom primanja lijeka. Ako se to dogodi, odmah obavijestite liječnika jer će možda odlučiti prekinuti Vaše liječenje lijekom Prialt.

Djeca i adolescenti
Prialt se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Prialt
Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove (npr. baklofen za liječenje spazma mišića, klonidin za liječenje visokog krvnog tlaka, bupivakain za lokalnu anesteziju, morfij za bol, propofol za opću anesteziju ili neki drugi lijek koji se primjenjuje intratekalnom injekcijom (injekcija koja se daje u prostor oko kralježnične moždine i mozga)). Ako ste primili Prialt s nekim drugim lijekovima protiv bolova, možda ćete osjećati pospanost.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Prialt se ne preporučuje tijekom trudnoće niti u žena koje mogu rađati, a ne koriste kontracepciju.

Upravljanje vozilima i strojevima
Prijavljeno je da primjena lijeka Prialt uzrokuje smetenost i pospanost. Pitajte za savjet liječnika prije upravljanja vozilima ili strojevima.

Prialt sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u najvećoj preporučenoj intratekalnoj dozi (21,6 mikrograma na dan), tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Prialt

Vaše liječenje Prialtom provodit će liječnik s iskustvom u davanju lijekova u prostor oko kralježnične moždine te u primjeni unutarnjih i vanjskih infuzijskih pumpi.

Preporučena početna doza *ne smije biti veća od* 2,4 mikrograma na dan. Liječnik Vam može vrlo polako prilagođavati dozu Prialta prema jačini bola koji osjećate, dodajući ne više od 2,4 mikrograma na dan. Najveća doza je 21,6 mikrograma na dan. Na početku liječenja liječnik Vam može povećavati dozu svaki dan ili dva ili rjeđe. Ako je potrebno, dozu se može smanjiti ili zaustaviti ubrizgavanje u slučaju da su nuspojave prevelike.

Prialt se primjenjuje kao vrlo sporo neprekinuto ubrizgavanje u prostor oko kralježnične moždine (intratekalna primjena). Lijek će biti primijenjen kontinuirano iz pumpe koja je ili ugrađena (implantirana) u Vašu trbušnu stijenku ili je nosite izvan tijela, u posebnoj vrećici pričvršćenoj oko struka. Liječnik će s Vama razmotriti koja je vrsta pumpe za Vas najprikladnija i kada je pumpu potrebno ponovno napuniti.

Ublažavanje boli može se postići stupnjevitim postupkom vrlo polagane prilagodbe doze lijeka Prialt. Ako unatoč primjeni Prialta i dalje osjećate jaku bol ili smatrate da su nuspojave prevelike, obratite se liječniku.

Prije nego što počne primjenjivati Prialt, liječnik može odlučiti da Vam polako ukida primjenu opioida (druga vrsta lijekova koji služe za liječenje bola) u kralježničnu moždinu te da ih zamijeni drugim lijekovima protiv bolova.

Ako primite više lijeka Prialt nego što ste trebali
Ako primite više lijeka Prialt nego što je to odredio liječnik, možda se nećete osjećati dobro uz znakove kao što su smetenost, teškoće s govorom, otežano nalaženje pravih riječi, prekomjerno drhtanje, ošamućenost, pretjerana pospanost, osjećaj mučnine ili povraćanje. Ako se to dogodi, odmah se posavjetujte s liječnikom ili otiđite u bolnicu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Ako primijetite ove ozbiljne nuspojave, odmah obavijestite liječnika jer Vam je možda potrebno hitno medicinsko liječenje.

- Meningitis (može se javiti u do 1 na 100 osoba) – upala ovojnica koje obavijaju mozak i kralježničnu moždinu obično prouzročena infekcijom. Simptomi meningitisa su glavobolja, ukočen vrat, nepodnošenje jarkog svjetla, vrućica, povraćanje, smetenost i omamljenost.

- Konvulzije (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) – konvulzije (napadaji) su kada se tijelo osobe brzo i nekontrolirano trese. Za vrijeme konvulzije, mišići osobe se ponavljano stežu i opuštaju pa je mogući gubitak svijesti.

- Pomisli na samoubojstvo ili pokušaj samoubojstva (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba).

- Rabdomioliza (može se javiti u do 1 na 100 osoba) – propadanje mišićnih vlakana koje može uzrokovati oštećenje bubrega. Simptomi rabdomiolize su neuobičajena boja mokraće (smeđe boje), smanjeno stvaranje mokraće, slabost mišića, tupa bol u mišićima i osjetljivost mišića.

- Koma (može se javiti u do 1 na 100 osoba) – stanje bez svijesti uz otežano reagiranje ili buđenje.

- Anafilaktička reakcija (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka) – teška alergijska reakcija čiji su znakovi iznenadno piskanje, otežano disanje, bol u prsnom košu, oticanje kapaka, lica ili usana, osip ili svrbež (osobito po cijelom tijelu).

Ostale nuspojave

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Smetenost, omaglica, zamagljen vid, glavobolja, brzo pomicanje očiju lijevo-desno, gubitak pamćenja ili oštećeno pamćenje (zaboravljivost), povraćanje, mučnina, opća slabost i pospanost.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
Smanjeni apetit, tjeskoba ili pogoršana tjeskoba, halucinacije, nemogućnost usnivanja ili održavanja sna, uznemirenost, gubitak orijentacije, depresija ili pogoršana depresija, nervoza, promjene raspoloženja, promjene mentalnog statusa (poremećeno mišljenje, smetenost), paranoja, razdražljivost, pogoršana smetenost, otežano učenje, pamćenje ili razmišljanje, odsutni ili oštećeni refleksi, teškoće s izražavanjem ili razumijevanjem riječi, nerazumljiv govor, teškoće s govorom ili gubitak sposobnosti govora, tromost, oštećena ravnoteža ili koordinacija, osjećaj žarenja, povećan poremećaj osjeta, snižena razina svijesti (bez odgovora ili gotovo bez svijesti), sedacija, teškoće s koncentracijom, teškoće s osjetom okusa, čudan okus ili bez osjeta okusa, drhtanje, trnci i bockanje, dvoslike, smetnje vida, nepodnošenje svjetla, tinitus (zvonjava u ušima), omaglica ili osjećaj vrtnje, ošamućenost ili omaglica u stojećem položaju, nizak krvni tlak, nedostatak zraka, suha usta, bol u trbuhu, pogoršana mučnina, proljev, zatvor, znojenje, svrbež, mišićna slabost, spazam mišića, grčevi u mišićima, bol u mišićima ili zglobovima, otežano ili bolno mokrenje, teškoće sa započinjanjem ili kontrolom mokrenja, osjećaj nervoze, padanje, bol ili pojačana bol, umor, osjećaj hladnoće, oticanje lica, nogu ili stopala, bol u prsnom košu, biokemijske promjene krvi, mentalno oštećenje i smanjena težina.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
Infekcija krvnog optoka, delirij (osjećaj mentalne smetenosti), psihotični poremećaj (poremećeno mišljenje i percepcija), poremećaji misli, neuobičajeni snovi, inkoherencija (nesposobnost smislenog izražavanja), gubitak svijesti, stupor (bez reakcije/otežana budnost), moždani udar, encefalopatija (poremećaj mozga), agresivnost, poremećeni srčani ritam, otežano disanje, loša probava, osip, upala mišića, bol u leđima, trzanje mišića, bol u vratu, akutno zatajenje bubrega, poremećen zapis rada srca (EKG), povišena tjelesna temperatura, poteškoće s hodanjem.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Prialt

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza "Rok valjanosti" / "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni iznosi 60 dana pri 37 °C.

S mikrobiološkog stajališta, ako je lijek razrijeđen treba ga odmah prebaciti u infuzijsku pumpu. Ako se lijek ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja lijeka u primjeni i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika, i to vrijeme obično ne bi smjelo biti dulje od 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim kad je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je promijenio boju ili je mutan ili su u njemu opažene čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Prialt sadrži
- Djelatna tvar je zikonotid.
- Jedan ml otopine sadrži 100 mikrograma zikonotida (u obliku zikonotidacetata).
- Jedna bočica od 1 ml sadrži 100 mikrograma; jedna bočica od 2 ml sadrži 200 mikrograma; jedna bočica od 5 ml sadrži 500 mikrograma.
- Drugi sastojci su (pomoćne tvari) metionin, natrijev klorid, voda za injekcije, kloridna kiselina i natrijev hidroksid.

Kako Prialt izgleda i sadržaj pakiranja
Prialt je otopina za infuziju (infuzija). Otopina je bistra i bezbojna. Prialt se isporučuje u pakiranjima koja sadrže jednu bočicu od 1 ml, 2 ml ili 5 ml. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Njemačka

Proizvođač
HWI pharma services GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 – Laboratório Farmacêutico Lda.
Tel: +351 914224766

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

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

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

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

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)

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)

Ova uputa je zadnji put revidirana u {MM/GGGG}.

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za primjenu i rukovanje

Prialt se isporučuje kao bistra, bezbojna otopina u bočicama za jednokratnu uporabu. Prije primjene treba je vizualno pregledati zbog mogućih čestica i promjene boje. Otopina se ne smije upotrijebiti ako je promijenila boju ili je mutna ili se u njoj opažaju čestice.

Samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Ako je potrebno razrjeđivanje, Prialt se mora prije primjene razrijediti u aseptičkim uvjetima s 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekcije bez konzervansa. Koncentracija otopine primijenjene infuzijskom pumpom ne smije biti manja od 5 µg/ml zikonotida u vanjskoj pumpi i 25 µg/ml u unutarnjoj pumpi.

Prilikom pripreme i rukovanja otopinom za infuziju i ponovnog punjenja pumpe, potrebno se strogo pridržavati aseptičkog postupka. Bolesnik i zdravstveni radnici moraju biti upoznati s rukovanjem vanjskim i unutarnjim infuzijskim sustavima i moraju biti svjesni potrebe nadzora da se ne pojavi infekcija.

Posebne upute za uporabu pumpi mora dostaviti proizvođač.

Prialt se pokazao kemijski i fizikalno kompatibilan s ugradivom pumpom Synchromed i vanjskom pumpom CADD-Micro u prethodno navedenim razinama koncentracija. Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni u trajanju od 14 dana pri temperaturi od 37 °C dokazana je u pumpi Synchromed kada pumpa prethodno nije bila izložena lijeku. Stoga se početno punjenje mora zamijeniti nakon 14 dana.

U pumpi Synchromed koja je prethodno bila izložena lijeku, Prialt je bio stabilan 60 dana pri temperaturi od 37 °C. U pumpi CADD-Micro dokazana je stabilnost u trajanju od 21 dan na sobnoj temperaturi.

Tehnički podaci dani su samo informativno i ne smiju ograničavati izbor zdravstvenim radnicima. Za primjenu zikonotida treba upotrijebiti pumpe obilježene oznakom CE, ekvivalentne pumpama Synchromed i CADD-Micro.

Pumpe koje su već bile upotrijebljene za primjenu drugih lijekova, prije punjenja zikonotidom moraju se isprati tri puta 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekcije (bez konzervansa). Uvođenje zraka u spremnik ili uložak pumpe treba smanjiti na najmanju moguću mjeru jer kisik može razgraditi zikonotid.

Prije početka terapije, unutarnju pumpu mora se isprati tri puta s 2 ml otopine Prialta u koncentraciji od 25 µg/ml. Koncentracija Prialta u pumpi koja prije nije bila upotrijebljena može se smanjiti zbog adsorpcije na površinama uređaja i/ili razrjeđenja u preostalom prostoru uređaja. Zbog toga, nakon prve primjene lijeka Prialt spremnik treba isprazniti i ponovno napuniti nakon 14 dana. Kasnije, pumpu treba isprazniti i ponovno napuniti svakih 60 dana.