

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Prialt 25 микрограма/ml инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml разтвор съдържа 25 µg зиконотид (ziconotide) (под формата на ацетат).

Всеки флакон от 20 ml съдържа 500 µg зиконотид (под формата на ацетат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор (инфузия).

Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Prialt е показан за лечение на тежка, хронична болка при възрастни, които се нуждаят от интратекална (ИТ) аналгезия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение със зиконотид трябва да се предприема единствено от лекари с опит в интратекалното (ИТ) приложение на лекарствени продукти.

Пациентите трябва да бъдат подложени на невропсихиатрична оценка преди започване, след започване и по време на употреба на интратекален зиконотид, и незабавно при поява на някакви депресивни признаци или симптоми. (вж. точка 4.3, 4.4, 4.8 и 5.1).

Дозировка

Започване на лечението

Прилагането на зиконотид трябва да се започне с не повече от 2,4 µg/ден и да се титрира на индивидуална основа според аналгетичния отговор и нежеланите реакции.

Титриране на дозата

При всяко титриране на дозата оценете изискванията, касаещи дозирането и коригирайте скоростта на инфузията чрез инфузионната помпа, според необходимостта, за да се постигне новата доза.

Дозата може да се титрира на стъпки $\leq 2,4$ µg/ден до максимална доза 21,6 µg/ден. Минималният интервал между увеличаванията на доза е 24 часа; препоръчителният интервал, поради свързани с безопасността причини, е 48 часа или повече.

Максималната дневна доза е 21,6 µg/ден 10,9 µg/ч.

Медианата на дозата при повлияване е приблизително 6,0 µg/ден като в плацебо-контролирани клинични изпитвания при приблизително 75% от пациентите с отговор са необходими $\leq 9,6$ µg/ден. В

съобщения от клиничната практика обаче се посочва, че за да се ограничи появата на сериозни нежелани реакции, при пациенти с отговор може да е необходима по-ниска дневна доза, приблизително 3,0 – 4,5 µg/ден или по-ниска.

Коригирайте дозата на интратекален зиконотид според силата на болката, повлияването на пациента от терапията и появата на нежелани реакции.

Основен подход за справяне с нежеланите реакции

Ако е необходимо, дозата може да се понижи с всяко количество (включително спиране на инфузията) за справяне с нежеланите реакции.

Правило за спиране

Лечението трябва да се преустанови при липса или при недостатъчна ефикасност, определена като намаляване на болката с по-малко от 20% при максималната поносима доза. Съотношението полза/риск трябва винаги да се оценява от лекаря за всеки отделен случай.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани проучвания при пациенти с нарушена бъбречна функция. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато зиконотид се прилага на пациенти с нарушена бъбречна функция.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания при пациенти с нарушена чернодробна функция. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато зиконотид се прилага на пациенти с нарушена чернодробна функция.

По-възрастни пациенти на възраст ≥ 65 години

Не се изисква корекция на дозата при по-възрастни пациенти. Въпреки това трябва да се има предвид, че бъбречна и/или чернодробна недостатъчност се среща по-често при пациенти на възраст ≥ 65 години.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на зиконотид при деца на възраст от 0 до 18 години не са установени.

Липсват данни.

Начин на приложение

Интратекално приложение.

Зиконотид трябва да се прилага като продължителна инфузия през интратекален катетър чрез външна или вътрешно имплантирана механична инфузионна помпа, способна да освободи точен инфузионен обем. Тъй като рискът за вторичен менингит след продължителна катетеризация на интратекалното пространство е по-висок с външна катетърна инфузионна система, за приложение на зиконотид за продължителни периоди се препоръчват вътрешни системи (вж. точка 4.4). Външна катетърна система трябва да се използва само когато не може да се имплантира вътрешна система.

Когато са необходими ниски дози зиконотид, напр. при започване на титрирането, зиконотид трябва да се разрези преди употреба с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), несъдържащ консерванти.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Комбинация с ИТ химиотерапия (вж. точка 4.5).

Предходна анамнеза за психоза при употреба на зиконотид.

Анамнеза за опит за самоубийство или суицидна идеация при употреба на зиконотид (вж. точка 4.2, 4.4 и 4.8).

Инфекция на мястото на инжектиране на микроинфузията, неконтролирана хеморагична диатеза и обструкция на гръбначния канал, която нарушава циркулацията на гръбначно-мозъчната течност (ГМТ).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите трябва да бъдат подложени на невропсихиатрична оценка преди и след започване на интратекален зиконотид, по време на употреба на интратекален зиконотид и незабавно при поява на някакви депресивни признаци или симптоми. (вж. точка 4.3, 4.4 и 4.8).

Полагащите грижи лица трябва незабавно да се свържат с лекар, ако пациентът изпитва симптоми на потенциално животозастрашаващо нежелано събитие.

Дългосрочна употреба

Въпреки че зиконотид е проучван при дългосрочни, открити клинични проучвания за ефикасност и безопасност, контролирани проучвания с продължителност повече от 3 седмици не са провеждани (вж. точка 5.1). Не са изключени възможни дългосрочни локални токсични ефекти върху гръбначния мозък, а предклиничните данни в това отношение са ограничени (вж. точка 5.3). Затова е необходимо повишено внимание по време на дългосрочното лечение.

Риск от инфекция

Приложението на лекарствени средства чрез интратекалния (ИТ) път носи риск за потенциално сериозни инфекции като менингит, които могат да са животозастрашаващи. Менингитът поради навлизане на микроорганизми по катетъра или непреднамерено контаминиране на инфузионната система е известно усложнение на интратекалното приложение на лекарствените средства, особено при външни системи.

Пациентите и лекарите трябва да внимават за типичните симптоми и признаци на менингит.

Оптималното интратекално поставяне на върха на катетъра не е установено. По-ниското поставяне на върха на катетъра, напр. на лумбално ниво, може да намали честотата на свързани със зиконотид неврологични нежелани реакции. Следователно поставянето на върха на катетъра трябва внимателно да се обмисли, за да позволява адекватен достъп до спиналните ноцицептивни сегменти, като свежда до минимум концентрациите на лекарствения продукт в мозъка.

Само малък брой пациенти са получавали системна химиотерапия и ИТ зиконотид. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато зиконотид се прилага на пациенти, които получават системна химиотерапия (вж. точка 4.5).

Повишения на креатинкиназата

Повишенията на креатинкиназата, които обикновено са асимптомни, са чести сред пациентите с интратекално приложение на зиконотид. Прогресивното повишение на креатинкиназата не е често. Въпреки това се препоръчва проследяване на креатинкиназата. В случай на прогресивно повишение или клинично значимо повишение заедно с клинични признаци на миопатия или рабдомиолиза трябва да се има предвид спиране на зиконотид.

Реакции на свръхчувствителност

Не са наблюдавани реакции на свръхчувствителност, в т.ч. анафилаксия, по време на клиничните проучвания и имуногенността на зиконотид, прилаган чрез ИТ път, изглежда е ниска. Въпреки това не може да се изключи възможността за тежки алергични реакции – получени са спонтанни съобщения за анафилакчни реакции.

Когнитивни и невро-психични нежелани реакции

Когнитивните и невро-психични нежелани реакции, особено объркаността, се чести при пациентите, лекувани с зиконотид. Когнитивното нарушение обикновено се появява след няколко седмици лечение. Съобщават се епизоди на остри психични нарушения като халюцинации, параноидни реакции, враждебност, агресивност, делир, психоза и маниакални реакции при пациенти, лекувани със зиконотид. Дозата на зиконотид трябва да бъде намалена или прекратена, ако се развият признаци или симптоми на когнитивно нарушение или невро-психични нежелани реакции, но трябва да се имат предвид също и други допринасящи причини. Когнитивните ефекти на зиконотид обикновено са обратими в рамките на 1 – 4 седмици след спиране на лекарственото средство, но в някои случаи могат да персистират. Препоръчва се на пациентите да бъде направена невро-психична оценка преди и след започване на интратекално приложение на зиконотид.

При пациентите с тежка хронична болка има по-висока честота на самоубийства и опити за самоубийство, отколкото в общата популация. Зиконотид може да причини или влоши депресия с риск за самоубийство при податливи пациенти. Известно е, че при пациентите с анамнеза за свързани със самоубийство събития преди започване на лечението, има по-голям риск от суицидни мисли или суицидно поведение и те трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Пациентите (и полагащите грижи за пациентите лица) трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицински съвет при поява на признаци на суицидна идеация или суицидно поведение. На пациенти с предходна анамнеза за опит за самоубийство при употреба на зиконотид не трябва отново да се прилага зиконотид. Зиконотид е противопоказан при пациенти с анамнеза за опит за самоубийство или суицидна идеация при употреба на зиконотид (точка 4.3).

Потискане на централната нервна система (ЦНС)

Пациенти са имали по-ниски нива на съзнанието докато са получавали зиконотид. Пациентът обикновено остава в съзнание и дишането не се потиска. Реакцията може да е самоограничаваща се, но зиконотид трябва да се спре, докато реакцията отшуми. Не се препоръчва повторното започване на зиконотид при тези пациенти. Трябва също да се обмисли спирането на съпътстващото лечение с потискащи ЦНС лекарствени продукти, тъй като те могат да доведат до понижено ниво на будност.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани специфични клинични проучвания със зиконотид за взаимодействие с лекарствени продукти. Въпреки това ниските плазмени концентрации на зиконотид, метаболизирането от убиквитерни пептидази и относително ниската степен на свързване с плазмените белтъци (вж. точка 5.2) правят метаболитните взаимодействия или взаимодействията от типа изместване от плазмените белтъци между зиконотид и други лекарствени продукти малко вероятни.

Липсват клинични данни за взаимодействието между ИТ химиотерапия и ИТ зиконотид. Зиконотид е противопоказан в комбинация с ИТ химиотерапия (вж. точка 4.3).

Само малък брой пациенти са получавали системна химиотерапия и ИТ зиконотид. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато зиконотид се прилага на пациенти, които получават системна химиотерапия (вж. точка 4.4).

Не се очаква лекарствените продукти, които повлияват специфични пептидази/протеази, да повлияят плазмената експозиция на зиконотид. Въз основа на много ограничените клинични изследвания и инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим (напр. беназеприл, лизиноприл и моексиприл) и

HIV протеазните инхибитори (напр. ритонавир, саквинавир, индинавир) нямат ясно доловим ефект върху плазмената експозиция на зиконотид.

Зиконотид не взаимодейства с опиоидните рецептори. Ако се спират опиати при започване на терапията със зиконотид, спирането на опиата трябва да е постепенно. За пациентите, при които са спрени ИТ опиатите, инфузионната доза на ИТ опиатите трябва да се намалява постепенно за няколко седмици и да се замени с фармакологично еквивалентна доза от перорални опиати. Възможно е включването на ИТ зиконотид към стабилни дози ИТ морфин (вж. точка 5.1), но то изисква специално внимание, тъй като при проучване 202 независимо от ниската доза на зиконотид е наблюдавана висока честота на невро-психични нежелани реакции (обърканост/патологично мислене, параноидни реакции и халюцинации и патологична походка) като някои от тях сериозни. Наблюдавани са също повръщане и анорексия и периферни отоци, когато ИТ зиконотид е бил включен към ИТ морфин. Включването на ИТ морфин към стабилни дози ИТ зиконотид е с по-добра поносимост (съобщава се сърбеж) (вж. точка 5.1).

Наблюдава се повишена честота на сомнолентност, когато зиконотид се прилага съвместно със системен баклофен, клонидин, бупивакаин или пропофол, ето защо засега не се препоръчва едновременната им употреба.

Липсват данни относно съвместната употреба на парциални опиоидни агонисти (напр. бупренорфин) с зиконотид.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничено количество данни от употребата на зиконотид при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Зиконотид не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали зиконотид/метаболити се екскретират в кърмата.

Не може да се изключи риск за новородени/кърмачета.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Priltal, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Не са провеждани конкретни проучвания със зиконотид при хора за оценка на ефектите върху фертилитета. При едно проучване на фертилитета при мъжки и женски плъхове не се наблюдават никакви ефекти при мъжките индивиди, докато при женските се наблюдават по-малко жълти тела, имплантационни места и брой на живи ембриони (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Priltal повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

Зиконотид може да предизвика обърканост, сомнолентност и други неврологични нежелани реакции и затова пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират или работят с машини, ако са повлияни.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на зиконотид, прилаган като продължителна интратекална инфузия, е оценена при повече от 1 400 пациенти, участващи в клинични проучвания с остра и хронична болка. Продължителността на лечението е от еднокласова болус инфузия до дългосрочна употреба за повече от 6 години. Медианата на експозицията е 43 дни. Инфузираната доза варира от 0,03 – 912 µg/ден с медиана на крайната доза от 7,2 µg/ден.

При клиничните проучвания 88% от пациентите получават нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции, съобщавани при дългосрочните клинични проучвания, са замаяност (42 %), гадене (30 %), нистагъм (23 %), състояние на обърканост (25 %), патологична походка (16 %), нарушение на паметта (13 %), замъглено виждане (14 %), главоболие (12 %), астения (13 %), повръщане (11 %) и сомнолентност (10 %). Повечето нежелани реакции са леки до умерени по тежест и отшумяват с времето.

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Освен ако не е указано друго, в таблицата се посочва честотата на нежеланите реакции, съобщени при клиничните проучвания с интратекално приложение на зиконотид (кратко- и дългосрочна експозиция). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред.

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1000$)

Много редки ($<1/10\ 000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

| Системо-органен клас | Много чести | Чести | Нечести | С неизвестна честота |
|--------------------------------------|-------------------------|--|--|------------------------------------|
| Инфекции и инфестации | | | сепсис, менингит | |
| Нарушения на имунната система | | | | анафилактична реакция ^a |
| Нарушения на метаболизма и храненето | | понижен апетит, анорексия | | |
| Психични нарушения | състояние на обърканост | тревожност, слухови халюцинации, безсъние, ажитираност, дезориентираност, халюцинации, зрителни халюцинации, депресия, параноя, раздразнимост, агравирана депресия, нервност, афективна лабилност, промени на психичното състояние, влошена тревожност, влошена обърканост | делир, психотично нарушение, суицидни мисли, опит за самоубийство, блокиране на мисленето, патологични сънища, агресивност | |

| Системо-органен клас | Много чести | Чести | Нечести | С неизвестна честота |
|---|--|--|---|-----------------------------|
| Нарушения на нервната система | замаяност, нистагъм, нарушение на паметта, главоболие, сомнолентност | дизартрия, амнезия, дисгеузия, тремор, нарушение на равновесието, атаксия, афазия, усещане за парене, седиране, парестезия, хипестезия, нарушения на вниманието, говорни нарушения, арефлексия, патологична координация, постурална замаяност, когнитивно нарушение, хиперестезия, хипореклексия, агеузия, понижена степен на съзнанието, дизестезия, паросмия, психическо увреждане | несвързаност на мисленето, загуба на съзнание, кома, ступор, конвулсии, цереброваскуларен инцидент, енцефалопатия | |
| Нарушения на очите | замъглено виждане | диплопия, зрително нарушение, фотофобия | | |
| Нарушения на ухото и лабиринта | | вертиго, тинитус | | |
| Сърдечни нарушения | | | предсърдно мъждене | |
| Съдови нарушения | | ортостатична хипотония, хипотония | | |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | задух | респираторен дистрес | |
| Стомашно-чревни нарушения | гадене, повръщане | диария, сухота в устата, запек, влошено гадене, болка в горната част на корема | диспепсия | |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | | пруритус, повишено потене | обрив | |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | | болка в крайниците, миалгия, мускулни спазми, мускулни крампи, мускулна слабост, артралгия, периферни отоци | рабдомиолиза, миозит, болка в гърба, потрепвания на мускулите, болка във врата | |

| Системо-органен клас | Много чести | Чести | Нечести | С неизвестна честота |
|--|------------------------------|--|--|----------------------|
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | ретенция на урина, смутено уриниране, дизурия, инконтиненция на урина | остра бъбречна недостатъчност | |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | патологична походка, астения | умора, повишена телесна температура, летаргия, периферни отоци, скованост, падане, гръдна болка, чувство за студ, болка, чувство за нервност, екзацерирана болка | затруднено ходене | |
| Изследвания | | повишена креатинфосфокиназа в кръвта, понижено тегло | патологична електрокардиограма, повишена аспартатамиотрансфераза, повишена ММ фракция на креатинфосфокиназа в кръвта, повишена телесна температура | |

^a От спонтанни съобщения

Описание на подобрани нежелани лекарствени реакции

Менингит

Приложението на лекарствени продукти по интратекален път носи риск от потенциални сериозни инфекции като менингит, който може да бъде животозастрашаващ. Пациентите и лекарите трябва да бъдат бдителни за типичните симптоми и признаци на менингит (вж. точка 4.4).

Повишения на креатин фосфокиназата

Повишенията на креатин фосфокиназата обикновено са асимптомни. Препоръчва се наблюдение на креатин фосфокиназата. В случай на прогресивно или значително повишение на креатин фосфокиназата, свързано с клинични признаци на миопатия или рабдомиолиза, трябва да се обмисли прекратяване на лечението със зиконотид (вж. точка 4.4).

Нежелани реакции върху ЦНС

Когнитивни и невро-психични нежелани реакции са обичайни при пациенти, лекувани със зиконотид. Когнитивното нарушение обикновено се появява след няколко седмици лечение. При пациенти, лекувани със зиконотид, се съобщават епизоди на остри психични разстройства като халюцинации, параноидни реакции, враждебност, агресивност, делир, психоза и маниакални реакции. Дозата на зиконотид трябва да се намали или приемът да се прекрати, ако се развият признаци или симптоми на когнитивно нарушение или невро-психични нежелани реакции, но трябва да се имат предвид също и други допринасящи причини. Когнитивните ефекти на зиконотид обикновено са обратими в рамките на 1 – 4 седмици след спиране на лекарственото средство, но в някои случаи могат да персистерат.

Наличните данни показват, че не може да се изключи възможността за увеличен риск от самоубийство при употреба на зиконотид. Prialt е противопоказан при пациенти с анамнеза за опит за самоубийство или суицидна идеация при употреба на зиконотид (точка 4.3). Препоръчва се пациентите да бъдат подложени на невропсихиатрична оценка преди и след започване на интратекален зиконотид (вж. точка 4.2 и 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

При проучванията с интравенозна инфузия здрави мъже доброволци са получавали зиконотид в дози до 70 000 µg/ден или 3 200 пъти над максималната препоръчвана дневна доза за интратекална инфузия. Наблюдава се постурална хипотония при почти всички лица, които получават високи интравенозни дози от зиконотид.

Максималната препоръчвана интратекална доза е 21,6 µg/ден. Максималната очаквана интратекална доза на зиконотид при клиничните проучвания е 912 µg/ден след повишение с титриране за 7 дни.

Симптоми

При едно клинично проучване пациент с рак от мъжки пол е получил по случайност предозиране на ИТ зиконотид от 744 µg за период от 24 часа (31 µg/час) и е възобновил лечението с очакваната доза след понижение на Визуалната аналогова скала за интензитет на болката (VASPI) от 82 до 2,5 mm. При някои пациенти, които получават интратекални дози над максималната препоръчвана доза, се наблюдават засилени фармакологични ефекти, напр. атаксия, нистагъм, замаяност, ступор, понижена степен на съзнанието, мускулни спазми, състояние на обърканост, седиране, хипотония, афазия, нарушени на речта, гадене и повръщане. Липсват индикации за потискане на дишането. Повечето наблюдавани пациенти се възстановяват в рамките на 24 часа след спирането на лекарствения продукт.

Овладяване

Трябва да се прилагат общи поддържащи мерки на пациентите, които са имали предозиране, докато засилените фармакологични ефекти на лекарствения продукт отшумят.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Аналгетици, други аналгетици и антипиретици, АТС код: N02BG08

Механизъм на действие

Зиконотид е синтетичен аналог на ω - конопептида, MVIIA, който се намира в отровата на морския охлюв *Conus magus*. Той е блокер на калциевите канали от N-тип (NCCB). Калциевите канали от N-тип регулират освобождаването на невротрансмитери в определени групи неврони, отговарящи за провеждането на болката в гръбначния мозък. При свързването си с тези невронални калциеви канали от N-тип зиконотид инхибира волтаж-зависимия калциев поток в първичните ноцицептивни аферентни неврони, завършващи в повърхностните слоеве на дорзалния рог на гръбначния мозък. От своя страна това инхибира освобождаването от тях на невротрансмитери (включително субстанция P) и следователно спиналното провеждане за болка.

Фармакодинамични ефекти

Въпреки че се наблюдават статистически значими връзки и основателна корелация между експозицията в цереброспиналната течност (ЦСТ) (AUC , C_{max}) и измерителите за клиничния отговор 1 час след ИТ приложение, все още не са установени добре дефинирани връзки доза-концентрация-отговор. Много отговарящи пациенти получават близка до максималната аналгезия в рамките на няколко часа след приложението на подходящата доза. Въпреки това максималните ефекти могат да бъдат забавени при някои пациенти. Като се има предвид възникването на аналгезия и нежелани реакции при сходни дози, препоръчителният минимален интервал между повишенията на дозите е 24 часа; препоръчителният интервал, поради свързани с безопасността причини, е 48 часа или повече. Ако е необходимо, дозата може да се понижи с всяко количество (включително спиране на инфузията) за лечение на нежеланите реакции.

Нежеланите реакции от страна на нервната система, особено замаяността, гаденето и патологичната походка изглежда корелират с експозицията в ЦСТ, въпреки че не е установена дефинитивна връзка.

По време на ИТ инфузия възниква ниска експозиция в плазмата поради ниските препоръчвани скорости на ИТ инфузия и относително бързия клирънс от плазмата (вж. точка 5.2). Следователно фармакологичните ефекти, свързани със системната експозиция, трябва да са минимални.

Медианата на дозата при отговора е приблизително 6,0 $\mu\text{g}/\text{ден}$ и приблизително 75% от отговарящите пациенти се нуждаят от $\leq 9,6 \mu\text{g}/\text{ден}$ в плацебо-контролирани клинични изпитвания. В съобщенията от клиничната практика обаче се посочва, че за да се ограничи появата на сериозни нежелани реакции, при пациенти с отговор може да е необходима по-ниска дневна доза – приблизително 3,0 – 4,5 $\mu\text{g}/\text{ден}$ или по-ниска.

За да се ограничи възникването на сериозни нежелани реакции, се препоръчва ниска начална доза и голям интервал на прилагане при титриране, като винаги се отчита тесният терапевтичен прозорец. Препоръчва се максимална дневна доза от 21,6 $\mu\text{g}/\text{ден}$.

Въпреки това при клиничните проучвания е наблюдавано, че пациентите, които понасят дози от 21,6 $\mu\text{g}/\text{ден}$ след бавно титриране за период от 3 до 4 седмици, обикновено понасят по-високи дози до 48,0 $\mu\text{g}/\text{ден}$.

Липсват доказателства за развитие на фармакологична поносимост към зиконотид при пациентите. Въпреки това, като се имат предвид ограничените данни, развитието на поносимост не може да се изключи. Трябва да се има предвид проверка на проходимостта на интратекалния катетър, ако необходимата доза зиконотид непрекъснато нараства и няма полза от лечението или се увеличават нежеланите реакции.

В ограничен брой налични в литературата проучвания се разглеждат алтернативни схеми на прилагане, включително започване на дозирането с по-ниски дози зиконотид и приложение под формата на болус.

Проучванията на приложението като болус предполагат, че прилагането под формата на болус може да бъде полезно при определяне на пациенти, които могат да имат полза от дългосрочната употреба на зиконотид, но приложението като болус може да доведе до повече нежелани реакции отколкото приложението чрез непрекъснатата инфузия.

Тези проучвания предполагат, че алтернативни методи на приложение на зиконотид навярно са възможни, но поради ограничения брой пациенти резултатите не са убедителни и понастоящем няма достатъчно доказателства, за да се направят категорични препоръки за такива алтернативни схеми на прилагане.

Клинична ефикасност и безопасност

Има три плацебо-контролирани клинични проучвания на ИТ зиконотид.

Две краткосрочни проучвания 95-001 (малигнена болка) и 96-002 (немалигнена болка), включващи 366 пациенти, показват ефикасността на ИТ зиконотид при тежка хронична болка, използвайки процентната промяна във Визуалната аналогова скала за интензитета на болката (VASPI) като първичен измерител за ефикасност. Тези проучвания са били с кратка продължителност, съответно 5 и 6 дни и са използвали по-бързо ескалиране на дозата и по-високи дози от препоръчаните в точка 4.2.

Резултати за ефикасността от проучване 95-001 (болка при злокачествени и незлокачествени заболявания, Staats et al. 2004)

| Параметър | Първоначално разпределение за лечение | | p-стойност |
|--|--|------------------|------------|
| | Зиконотид (n = 71) | Плацебо (n = 40) | |
| Среден VASPI скор в началото в mm (CO) | 74,1 (± 13,82) | 77,9 (± 13,60) | – |
| Среден VASPI скор в края на началното титриране в mm (CO) | 35,7 (± 33,27) | 61,0 (± 22,91) | – |
| % подобрене на VASPI скор в края на началното титриране (CO) | 51,4 (± 43,63) | 18,1 (± 28,28) | < 0,001 |
| Респондери ^a n (%) | 34 (47,9%) | 7 (17,5%) | 0,001 |
| Начална доза зиконотид | 9,6 µg/ден (0,4 µg/час) | | |
| Честота на прилагане при титриране | на всеки 12 часа | | |
| Променена ^b начална доза | 2,4 µg/ден (0,1 µg/час) или по-малко | | |
| Променена ^b честота на прилагане при титриране | На всеки 24 часа до макс. доза или аналгезия | | |
| Доза в края на титрирането (µg/час) | | | |
| Средна | 0,91 | | |
| Медиана | 0,60 | | |
| Обхват | 0,074 – 9,36 | | |

^aРеспондерите са дефинирани като тези пациенти, които 1) получават $\geq 30\%$ понижение на VASPI скор в сравнение с изходното ниво; 2) имат стабилна или понижена съпътстваща употреба на опиоидни аналгетици; и 3) имат непроменен вид на опиата от преди инфузията, ако са получавали опиати.

^b След възникването на голям брой неврологични нежелани ефекти с висок процент на преустановяване, наложили са се изменения в протокола, за да се постигне по-добра поносимост. Нежеланите ефекти са обратими и тяхната честота намалява с намаляването на началната доза и намаляването на честотата на прилагане при титриране.

Продължителност на проучването: пет дни

CO – стандартно отклонение.

Резултати за ефикасността от проучване 96-002 (болка при незлокачествени заболявания, Wallace et al. 2006)

| Параметър | Първоначално разпределение за лечение | | p-стойност |
|---|---|------------------|------------|
| | Зиконотид (n = 169) | Плацебо (n = 86) | |
| Среден VASPI скор в началото в mm (CO) | 80,1 (± 15,10) | 76,9 (± 14,58) | – |
| Среден VASPI скор в края на началното титриране в mm (CO) | 54,4 (± 29,30) | 71,9 (± 30,93) | – |
| % подобрение на VASPI скор в края на началното титриране (CO) | 31,2 (± 38,69) | 6,0 (± 42,84) | < 0,001 |
| Респондери ^a n (%) | 57 (33,7%) | 11 (12,8%) | < 0,001 |
| Начална доза зиконотид | 9,6 µg/ден (0,4 µg/час) | | |
| Честота на прилагане при титриране | на всеки 24 часа до аналгезия, макс. доза или НС | | |
| Време на титриране (ч.) и доза (µg/час) | 0-24 0,4 24-48 0,9 48-72 1,8 72-96 3,4 96-120 5,3 120-144 7,0 | | |
| Ревизирана ^b начална доза | 2,4 µg/ден (0,1 µg/час) | | |
| Ревизирана ^b честота на прилагане при титриране | на всеки 24 часа до макс. доза или аналгезия | | |
| Ревизирани ^b време на титриране (ч.) и доза (µg/час) | 0-24 0,1 24-48 0,2 48-72 0,3 72-96 0,6 96-120 1,2 120-144 2,4 | | |
| Доза в края на титрирането (µg/час) | | | |
| Средна | 1,02 | | |
| Медиана | 0,50 | | |
| Обхват | 0,019 – 9,60 | | |

^aРеспондерите са дефинирани като тези пациенти, които 1) получават $\geq 30\%$ понижение на VASPI скор в сравнение с изходното ниво; 2) имат стабилна или понижена съпътстваща употреба на опиоидни аналгетици; и 3) имат непроменен вид на опиата от преди инфузията, ако са получавали опиати.

^b164 от пациентите дават VASPI скорове за зиконотид в края на титрирането.

^b Поради поява на нежелани събития при високи дози са се наложили изменения в протокола, за да се постигне по-добра поносимост.

Продължителност на проучването: шест дни, с допълнително 5-дневно поддържане като амбулаторен пациент при респондери на зиконотид

CO – стандартно отклонение.

Етиологията на болката при проучвания 95-001 (малигнена болка) и 96-002 (немалигнена болка) е различна и включва костна болка (n = 38) главно поради костни метастази (n = 34), миелопатия (n = 38), половината от които имат увреждане на гръбначния мозък с парализа (n = 19), невропатия (n = 79), радикулопатия (n = 24), спинална болка (n = 91) главно поради неуспешна гръбначна

хирургична намеса (n = 82) и други етиологични причини (n = 82). Някои пациенти имат повече от една причина за болка. Ефикасността на ИТ зиконотид е очевидна във всички групи.

Проучване 301 (n = 220) е с по-голяма продължителност (21 дни), включва по-предпазливи титрирования нагоре и по-ниски дози от ИТ зиконотид и набира най-рефрактерната група пациенти, изследвани при трите проучвания. Всички пациенти в проучването 301 са имали неуспешна ИТ терапия с комбинации от аналгетици и техните лекари са счели, че 97% от пациентите са рефрактерни на наличните понастоящем видове лечение. Мнозинството имат спинална болка (n = 134), по-специално неуспешна гръбначна хирургична намеса (n = 110); по-малка част имат невропатия (n = 36). Само петима имат малигнена болка. Първичната крайна точка е процентната промяна на VASPI скор. Ефикасността на ИТ зиконотид при проучване 301 е по-ниска отколкото при предишните две краткосрочни проучвания. Честотата и тежестта на нежеланите реакции също са по-ниски, главно като резултат от по-ниска начална доза 2,4 µg/ден (0,1 µg/час). Титриране е позволено след минимум 24 часа и стъпките на увеличаване на дозата са ограничени до 1,2 – 2,4 µg/ден.

Резултати за ефикасността от проучване 301 (рефрактерна болка, Rauck et al. 2006)

| Параметър | Първоначално разпределение за лечение | | p-стойност |
|--|---|-------------------|------------|
| | Зиконотид (n = 112) | Плацебо (n = 108) | |
| Среден VASPI скор в началото в mm (CO) | 80,7 (± 14,98) | 80,7 (± 14,91) | - |
| Среден VASPI скор в края на началното титриране в mm (CO) | 67,9 (± 22,89) | 74,1 (± 21,28) | - |
| % подобрене на VASPI скор в края на началното титриране (CO) | 14,7 (± 27,71) | 7,2 (± 24,98) | 0,0360 |
| Респондери ^a n (%) | 18 (16,1%) | 13 (12,0%) | 0,390 |
| Начална доза зиконотид | 2,4 µg/ден (0,1 µg/час) | | |
| Честота на титриране | минимум 24 часа | | |
| Доза на титриране | ограничена до 1,2 – 2,4 µg/ден (0,05 – 0,10 µg/час) | | |
| Доза в края на титрирането (µg/час) | | | |
| Средна | 0,29 | | |
| Медиана | 0,25 | | |
| Обхват | 0,0 – 0,80 | | |

^aРеспондерите са дефинирани като тези пациенти, които получават ≥ 30% понижение на VASPI скор в сравнение с изходното ниво.

Продължителност на проучването: 21 дни

CO – стандартно отклонение.

Постмаркетингов опит

След получаване на разрешение за употреба са публикувани реални данни за дългосрочно лечение на болка с монотерапия със зиконотид при < 100 пациенти. При пациенти, повлияващи се от първоначалното лечение (около 50% от пациентите), безопасното и ефективно използване на зиконотид с ниска начална доза, ниска доза на титриране и не толкова чести интервали на титриране доведе до облекчаване на болката с подобрен профил на безопасност в сравнение с висока начална доза и бързо титриране.

Проучвания на комбинацията с ИТ морфин

Клиничните проучвания 201 и 202 показват, че комбинацията от ИТ зиконотид и ИТ морфин може ефикасно да понижи болката и да понижи системната употреба на опиоиди за продължителен период от време за пациентите, чиято болка не е била адекватно контролирана с максимално поносимата доза от ИТ зиконотид (медиана 8,7 µg/ден, средна 25,7 µg/ден – проучване 201) или с ИТ морфин самостоятелно (проучване 202). При включване на ИТ зиконотид към стабилни дози от ИТ морфин, както и при започване на монотерапия с ИТ зиконотид, могат да се появят психотични нежелани реакции (напр. халюцинации, параноидни реакции) или да се наложи прекратяване на лечението поради повишен брой нежелани реакции (вж. точка 4.5).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на зиконотид в ЦСТ е проучвана след едночасови ИТ инфузии на 1-10 µg зиконотид при пациенти с хронична болка. Проучена е също плазмената фармакокинетика след интравенозни дози (0,3 – 10 µg/kg/24 часа). По-долу са обобщени фармакокинетичните данни след ИТ и интравенозно приложение.

Фармакокинетика на зиконотид в ЦСТ и плазмата [средна ± СО (медиана)]

| Път на приложение | Флуидна среда | Брой на пациентите | CL (ml/min) | Vd (ml) | t _{1/2} (часа) |
|-------------------|---------------|--------------------|-----------------------|----------------------------|-------------------------|
| Инtrateкално | ЦСТ | 23 | 0,38 ± 0,56 (0,26) | 155 ± 263 (99) | 4,6 ± 0,9 (4,5) |
| Интравенозно | Плазма | 21 | 270 ± 44 (260) | 30,460 ± 6,366 (29,320) | 1,3 ± 0,3 (1,3) |

CL = клирънс; Vd = обем на разпределение; t_{1/2} = полуживот

Абсорбция

След едночасово ИТ приложение (1 - 10 µg) стойностите както за кумулативната експозиция (AUC; обхват: 83,6 – 608 ng/час/ml), така и за пиковата експозиция (C_{max}; обхват: 16,4 – 132 ng/ml) стойностите са променливи и доза-зависими, но изглежда са само приблизително пропорционални на дозата. Плазмените концентрации след продължителна (≥48 часа) ИТ инфузия (≤ 21,6 µg/ден) изглежда са относително ниски и обикновено не се откриват (т.е. около 80% от пробите плазма, събрани от пациентите с болка, не съдържат количествено откриваемо лекарствено средство; < 0,04 ng/ml). Не се наблюдава кумулиране на зиконотид в плазмата след дългосрочно ИТ приложение (до 9 месеца).

Разпределение

Медианата на обема на разпределение в ЦСТ на зиконотид (Vd: 99 ml) е между обема на ЦСТ на гръбначния мозък (приблизително 75 ml) и общия обем на ЦСТ (приблизително 130 ml). Зиконотид изглежда се разпределя главно в ЦСТ, преди да премине в системното кръвообращение. При достигане на системното кръвообращение зиконотид изглежда се разпределя в по-голяма степен въз основа на плазменния обем на разпределение от приблизително 30 l и само около 53 % са свързани (неспецифично) с човешките плазмени белтъци.

Биотрансформация

Зиконотид е пептид, състоящ се от 25 естествени L-аминокиселини, и изглежда не се метаболизира в значима степен в ЦСТ. След преминаването му в системното кръвообращение се очаква зиконотид първоначално да бъде подложен на протеолитно разцепване от различни убиквитерни пептидази/протеази, намиращи се в повечето органи (напр. бъбрек, черен дроб, бял дроб, мускули и т.н.), и така се разгражда до пептидни фрагменти и отделните съставлящи го свободни аминокиселини. Образуваните свободни аминокиселини се очаква да бъдат захванати от клетъчните транспортни системи и да станат обект на нормалния междинен метаболизъм или да бъдат използвани като субстрати за структурните биосинтетични процеси. Поради широкото разпространение на тези

пептидази не се очаква чернодробното или бъбречното увреждане да повлияе системния клирънс на зиконотид. Биологичната активност на различните очаквани продукти на протеолитното разграждане не е оценявана. Малко вероятно е продуктите от разграждането на зиконотид да имат значима биологична активност, тъй като е доказано, че пептидите, имащи структура с една примка, имат афинитет на свързване за волтаж-зависимите калциеви канали от N-тип с няколко порядъка по-нисък от този на изходното (зиконотид) съединение.

Елиминиране

Средният CL на зиконотид (0,38 ml/min) е приблизително скоростта на кръговрат на ЦСТ при възрастни хора (0,3 - 0,4 ml/min). Затова зиконотид изглежда се елиминира главно от ЦСТ (среден $t_{1/2}$ = 4,6 часа) чрез значителен отток на ЦСТ от ЦНС през арахноидните вили с последващо преминаване в системното кръвообращение. Много ниски циркулиращи плазмени концентрации на зиконотид могат да се наблюдават след ИТ приложение както поради ниската скорост на ИТ инфузия, така и на относително бързия клирънс от плазмата. Средният елиминационен полуживот от плазмата ($t_{1/2}$) е 1,3 часа. Зиконотид е пептид с относително ниско молекулярно тегло ($M_r = 2639$) и се филтрира през бъбречния гломерул, но само минимални количества от зиконотид (< 1%) се откриват в човешката урина след интравенозна инфузия. Това е поради факта, че почти цялото филтрирано активно вещество се подлага бързо на ендцитоза и накрая се транспортира обратно в системното кръвообращение.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не са провеждани официални проучвания за оценяване на влиянието на нарушената бъбречна или чернодробна функция. Въпреки това, като се има предвид, че пептидазите се откриват в различни органи на тялото, не се очаква нарушената бъбречна или чернодробна функция да повлияе значимо системната експозиция на зиконотид.

Други специални популации

Въпреки че има само ограничени данни, няма никакви явни ефекти на расата, ръста, теглото, пола или възрастта върху ЦСТ експозицията на зиконотид след ИТ приложение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните проучвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба.

При проучванията със субхронична непрекъсната интратекална инфузия при плъхове и кучета се наблюдават поведенчески ефекти при дози ≥ 8 пъти над максималната препоръчвана доза за клинична интратекална инфузия от 21,6 $\mu\text{g}/\text{ден}$ (въз основа mg/kg). Тези ефекти са дефинирани от засилените фармакологични действия на зиконотид, а не от невротоксичните лезии или токсичността върху таргетни органи. Наблюденията включват транзиторни и обратими неврологични ефекти, състоящи се от тремор, неконтролирани движения и хипер- и хипоактивност.

Дългосрочните последици от невроналната функция на продължителния блок на калциевите канали от N-тип не са показани при експериментални животни. Промените в неврологичното сигнализиране не са проучвани при експериментални животни. Зиконотид не индуцира мутации на бактериални гени и не е генотоксичен. Не са провеждани хронични проучвания при животни за оценка на карциногенния потенциал на зиконотид. Зиконотид обаче не индуцира клетъчна трансформация при *in vitro* теста с ембриони на сирийски хамстер (ЕСХ) и не увеличава пролиферацията на клетките (образуването на пренеопластична лезия) или апоптозата след субхронична интратекална експозиция при кучета.

При проучванията на фертилитета при плъхове няма никакви ефекти при мъжките индивиди, докато при женските се наблюдават по-малко жълти тела, имплантационни места и брой на живи ембриони. Не се наблюдават никакви нежелани ефекти върху репродуктивните способности при женските и

постнаталното развитие при плъхове при системни експозиции до 2 300 пъти над експозициите при хора при максималната препоръчвана интратекална доза.

Зиконотид не е тератогенен при плъхове и зайци при експозиции < 100 пъти над плазмените нива при хора.

Тези резултати не показват значим риск за хората поради относително високи системни експозиции, необходими да се разкрият тези ефекти при плъхове и зайци.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Метионин

Натриев хлорид

Вода за инжекции

Хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Натриев хидроксид (за корекция на рН)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

4 години

Срок на годност при употреба (разреден продукт)

Химична и физична стабилност при употреба е доказана за 60 дни на 37 °С.

От микробиологична гледна точка продуктът се разрежда и трябва да се прехвърли веднага в инфузионна помпа. Ако не се използва веднага, времето за съхранение и условията преди употребата са отговорност на използващия го и нормално не трябва да са повече от 24 часа на 2°C – 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °С – 8 °С). Да не се замразява. Съхранявайте флакона в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакони от стъкло тип I със запушалки от бутилова гума, покрити с флуориран полимер.

Всеки флакон съдържа 20 ml инфузионен разтвор.

Един флакон в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ако се налага разреждане, Prialt трябва да се разреди преди употреба асептично с несъдържащ консерванти инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %). Концентрацията на

използвания разтвор в инфузионната помпа не трябва да е по-ниска от 5 µg/ml зиконотид във външна помпа и 25 µg/ml във вътрешна помпа.

Трябва да се използват стриктни асептични процедури по време на приготвянето и работата с инфузионния разтвор и презареждането на помпата. Пациентът и осигуряващите здравните грижи трябва да са запознати с работата с външна и вътрешна инфузионна система и да знаят за необходимостта от предпазване срещу инфекция.

Специални указания за употреба на помпите трябва да бъдат получени от производителя.

Доказано е, че Prialt е химично и физично съвместим с имплантируемата помпа Synchroned и външната CADD-Micro помпа при нива на концентрациите, показани по-горе. Химичната и физичната стабилност при употреба е доказана за 14 дни на 37 °C в помпата Synchroned, когато помпата не е била използвана преди това за същия лекарствен продукт. Първоначално напълненото количество следователно трябва да се смени след 14 дни.

Prialt е стабилен за 60 дни на 37 °C в помпата Synchroned, използвана преди това за същия лекарствен продукт. Стабилността е доказана за 21 дни на стайна температура в CADD-Micro помпата.

Техническите данни са дадени само за информация и не трябва да ограничават избора на медицинския специалист. За приложение на Prialt трябва да се използват помпи, с обозначение CE, еквивалентни на Synchroned и CADD-Micro помпата.

Помпите, използвани преди това за приложение на други лекарствени продукти, трябва да се измият три пъти с инжекционен разтвор на натриев хлорид (несъдържащ консерванти) 9 mg/ml (0,9 %), преди да бъдат напълнени с Prialt. Вкарването на въздух в резервоара на помпата или патрона трябва да се сведе до минимум, тъй като кислородът може да разложи зиконотид.

Преди започване на терапията вътрешната помпа трябва да се промие три пъти с 2 ml от Prialt в концентрация 25 µg/ml. Концентрацията на Prialt в неизползвана помпа може да се понижи поради абсорбцията върху повърхностите на устройството и/или разреждане от резидуалното пространство на устройството. Поради това след първата употреба на Prialt резервоарът трябва да се изпразни и да се презареди след 14 дни. След това помпата трябва да се изпразва и презарежда на всеки 60 дни.

Prialt трябва да се проверява визуално за видими частици и промяна в цвета преди приложение. Разтворът не трябва да се използва, ако е с променен цвят или е помътнял, или ако се наблюдават видими частици.

Само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/302/004 – 20 ml инфузионен разтвор.

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 февруари, 2005 г.

Дата на последно подновяване: 18 септември 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Prialt 100 микрограма/ml инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml разтвор съдържа 100 µg зиконотид (ziconotide) (под формата на ацетат).

Всеки флакон от 1 ml съдържа 100 µg зиконотид (под формата на ацетат).

Всеки флакон от 2 ml съдържа 200 µg зиконотид (под формата на ацетат).

Всеки флакон от 5 ml съдържа 500 µg зиконотид (под формата на ацетат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор (инфузия).

Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Prialt е показан за лечение на тежка, хронична болка при възрастни, които се нуждаят от интратекална (ИТ) аналгезия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение със зиконотид трябва да се предприема единствено от лекари с опит в интратекалното (ИТ) приложение на лекарствени продукти.

Пациентите трябва да бъдат подложени на невропсихиатрична оценка преди започване, след започване и по време на употреба на интратекален зиконотид, и незабавно при поява на някакви депресивни признаци или симптоми. (вж. точка 4.3, 4.4, 4.8 и 5.1).

Дозировка

Започване на лечението

Прилагането на зиконотид трябва да се започне с *не повече от* 2,4 µg/ден и да се титрира на индивидуална основа според аналгетичния отговор и нежеланите реакции.

Титриране на дозата

При всяко титриране на дозата оценете изискванията, касаещи дозирането и коригирайте скоростта на инфузията чрез инфузионната помпа, според необходимостта, за да се постигне новата доза.

Дозата може да се титрира на стъпки $\leq 2,4$ µg/ден до максимална доза 21,6 µg/ден. Минималният интервал между увеличаванията на доза е 24 часа; препоръчителният интервал, поради свързани с безопасността причини, е 48 часа или повече.

Максималната дневна доза е 21,6 µg/ден 10,9 µg/ч.

Медианата на дозата при повлияване е приблизително 6,0 µg/ден като в плацебо-контролирани клинични изпитвания при приблизително 75% от пациентите с отговор са необходими $\leq 9,6$ µg/ден. В съобщения от клиничната практика обаче се посочва, че за да се ограничи появата на сериозни нежелани реакции, при пациенти с отговор може да е необходима по-ниска дневна доза, приблизително 3,0 – 4,5 µg/ден или по-ниска.

Коригирайте дозата на интратекален зиконотид според силата на болката, повлияването на пациента от терапията и появата на нежелани реакции.

Основен подход за справяне с нежеланите реакции

Ако е необходимо, дозата може да се понижи с всяко количество (включително спиране на инфузията) за справяне с нежеланите реакции.

Правило за спиране

Лечението трябва да се преустанови при липса или при недостатъчна ефикасност, определена като намаляване на болката с по-малко от 20% при максималната поносима доза. Съотношението полза/риск трябва винаги да се оценява от лекаря за всеки отделен случай.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани проучвания при пациенти с нарушена бъбречна функция. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато зиконотид се прилага на пациенти с нарушена бъбречна функция.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания при пациенти с нарушена чернодробна функция. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато зиконотид се прилага на пациенти с нарушена чернодробна функция.

По-възрастни пациенти на възраст ≥ 65 години

Не се изисква корекция на дозата при по-възрастни пациенти. Въпреки това трябва да се има предвид, че бъбречна и/или чернодробна недостатъчност се среща по-често при пациенти на възраст ≥ 65 години.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на зиконотид при деца на възраст от 0 до 18 години не са установени.

Липсват данни.

Начин на приложение

Интратекално приложение.

Зиконотид трябва да се прилага като продължителна инфузия през интратекален катетър чрез външна или вътрешно имплантирана механична инфузионна помпа, способна да освободи точен инфузионен обем. Тъй като рискът за вторичен менингит след продължителна катетеризация на интратекалното пространство е по-висок с външна катетърна инфузионна система, за приложение на зиконотид за продължителни периоди се препоръчват вътрешни системи (вж. точка 4.4). Външна катетърна система трябва да се използва само когато не може да се имплантира вътрешна система.

Когато са необходими ниски дози зиконотид, напр. при започване на титрирането, зиконотид трябва да се разрежда преди употреба с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), несъдържащ консерванти.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Комбинация с ИТ химиотерапия (вж. точка 4.5).

Предходна анамнеза за психоза при употреба на зиконотид.

Анамнеза за опит за самоубийство или суицидна идеация при употреба на зиконотид (вж. точка 4.2, 4.4 и 4.8).

Инфекция на мястото на инжектиране на микроинфузията, неконтролирана хеморагична диатеза и обструкция на гръбначния канал, която нарушава циркулацията на гръбначно-мозъчната течност (ГМТ).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите трябва да бъдат подложени на невропсихиатрична оценка преди и след започване на интратекален зиконотид, по време на употреба на интратекален зиконотид и незабавно при поява на някакви депресивни признаци или симптоми. (вж. точка 4.3, 4.4 и 4.8).

Полагащите грижи лица трябва незабавно да се свържат с лекар, ако пациентът изпитва симптоми на потенциално животозастрашаващо нежелано събитие.

Дългосрочна употреба

Въпреки че зиконотид е проучван при дългосрочни, открити клинични проучвания за ефикасност и безопасност, контролирани проучвания с продължителност повече от 3 седмици не са провеждани (вж. точка 5.1). Не са изключени възможни дългосрочни локални токсични ефекти върху гръбначния мозък, а предклиничните данни в това отношение са ограничени (вж. точка 5.3). Затова е необходимо повишено внимание по време на дългосрочното лечение.

Риск от инфекция

Приложението на лекарствени средства чрез интратекалния (ИТ) път носи риск за потенциално сериозни инфекции като менингит, които могат да са животозастрашаващи. Менингитът поради навлизане на микроорганизми по катетъра или непреднамерено контаминиране на инфузионната система е известно усложнение на интратекалното приложение на лекарствените средства, особено при външни системи.

Пациентите и лекарите трябва да внимават за типичните симптоми и признаци на менингит.

Оптималното интратекално поставяне на върха на катетъра не е установено. По-ниското поставяне на върха на катетъра, напр. на лумбално ниво, може да намали честотата на свързани със зиконотид неврологични нежелани реакции. Следователно поставянето на върха на катетъра трябва внимателно да се обмисли, за да позволява адекватен достъп до спиналните ноцицептивни сегменти, като свежда до минимум концентрациите на лекарствения продукт в мозъка.

Само малък брой пациенти са получавали системна химиотерапия и ИТ зиконотид. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато зиконотид се прилага на пациенти, които получават системна химиотерапия (вж. точка 4.5).

Повишения на креатинкиназата

Повишенията на креатинкиназата, които обикновено са асимптомни, са чести сред пациентите с интратекално приложение на зиконотид. Прогресивното повишение на креатинкиназата не е често. Въпреки това се препоръчва проследяване на креатинкиназата. В случай на прогресивно повишение или клинично значимо повишение заедно с клинични признаци на миопатия или рабдомиолиза трябва да се има предвид спиране на зиконотид.

Реакции на свръхчувствителност

Не са наблюдавани реакции на свръхчувствителност, в т.ч. анафилаксия, по време на клиничните проучвания и имуногенността на зиконотид, прилаган чрез ИТ път, изглежда е ниска. Въпреки това не може да се изключи възможността за тежки алергични реакции – получени са спонтанни съобщения за анафилактични реакции.

Когнитивни и невро-психични нежелани реакции

Когнитивните и невро-психични нежелани реакции, особено объркаността, се чести при пациентите, лекувани с зиконотид. Когнитивното нарушение обикновено се появява след няколко седмици лечение. Съобщават се епизоди на остри психични нарушения като халюцинации, параноидни реакции, враждебност, агресивност, делир, психоза и маниакални реакции при пациенти, лекувани със зиконотид. Дозата на зиконотид трябва да бъде намалена или прекратена, ако се развият признаци или симптоми на когнитивно нарушение или невро-психични нежелани реакции, но трябва да се имат предвид също и други допринасящи причини. Когнитивните ефекти на зиконотид обикновено са обратими в рамките на 1 – 4 седмици след спиране на лекарственото средство, но в някои случаи могат да персистират. Препоръчва се на пациентите да бъде направена невро-психична оценка преди и след започване на интратекално приложение на зиконотид.

При пациентите с тежка хронична болка има по-висока честота на самоубийства и опити за самоубийство, отколкото в общата популация. Зиконотид може да причини или влоши депресия с риск за самоубийство при податливи пациенти. Известно е, че при пациентите с анамнеза за свързани със самоубийство събития преди започване на лечението, има по-голям риск от суицидни мисли или суицидно поведение и те трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Пациентите (и полагащите грижи за пациентите лица) трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицински съвет при поява на признаци на суицидна идеация или суицидно поведение. На пациенти с предходна анамнеза за опит за самоубийство при употреба на зиконотид не трябва отново да се прилага зиконотид. Зиконотид е противопоказан при пациенти с анамнеза за опит за самоубийство или суицидна идеация при употреба на зиконотид (точка 4.3).

Потискане на централната нервна система (ЦНС)

Пациенти са имали по-ниски нива на съзнанието докато са получавали зиконотид. Пациентът обикновено остава в съзнание и дишането не се потиска. Реакцията може да е самоограничаваща се, но зиконотид трябва да се спре, докато реакцията отшуми. Не се препоръчва повторното започване на зиконотид при тези пациенти. Трябва също да се обмисли спирането на съпътстващото лечение с потискащи ЦНС лекарствени продукти, тъй като те могат да доведат до понижено ниво на будност.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани специфични клинични проучвания със зиконотид за взаимодействие с лекарствени продукти. Въпреки това ниските плазмени концентрации на зиконотид, метаболизирането от убиквитерни пептидази и относително ниската степен на свързване с плазмените белтъци (вж. точка 5.2) правят метаболитните взаимодействия или взаимодействията от типа изместване от плазмените белтъци между зиконотид и други лекарствени продукти малко вероятни.

Липсват клинични данни за взаимодействието между ИТ химиотерапия и ИТ зиконотид. Зиконотид е противопоказан в комбинация с ИТ химиотерапия (вж. точка 4.3).

Само малък брой пациенти са получавали системна химиотерапия и ИТ зиконотид. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато зиконотид се прилага на пациенти, които получават системна химиотерапия (вж. точка 4.4).

Не се очаква лекарствените продукти, които повлияват специфични пептидази/протеази, да повлияят плазмената експозиция на зиконотид. Въз основа на много ограничените клинични изследвания и инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим (напр. беназеприл, лизиноприл и моексиприл) и HIV протеазните инхибитори (напр. ритонавир, саквинавир, индинавир) нямат ясно доловим ефект върху плазмената експозиция на зиконотид.

Зиконотид не взаимодейства с опиоидните рецептори. Ако се спират опиати при започване на терапията със зиконотид, спирането на опиата трябва да е постепенно. За пациентите, при които са спрени ИТ опиатите, инфузионната доза на ИТ опиатите трябва да се намалява постепенно за няколко седмици и да се замени с фармакологично еквивалентна доза от перорални опиати. Възможно е включването на ИТ зиконотид към стабилни дози ИТ морфин (вж. точка 5.1), но то изисква специално внимание, тъй като при проучване 202 независимо от ниската доза на зиконотид е наблюдавана висока честота на невро-психични нежелани реакции (обърканост/патологично мислене, параноидни реакции и халюцинации и патологична походка) като някои от тях сериозни. Наблюдавани са също повръщане и анорексия и периферни отоци, когато ИТ зиконотид е бил включен към ИТ морфин. Включването на ИТ морфин към стабилни дози ИТ зиконотид е с по-добра поносимост (съобщава се сърбеж) (вж. точка 5.1).

Наблюдава се повишена честота на сомнолентност, когато зиконотид се прилага съвместно със системен баклофен, клонидин, бупивакаин или пропофол, ето защо засега не се препоръчва едновременната им употреба.

Липсват данни относно съвместната употреба на парциални опиоидни агонисти (напр. бупренорфин) с зиконотид.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничено количество данни от употребата на зиконотид при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Зиконотид не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали зиконотид/метаболити се екскретират в кърмата.

Не може да се изключи риск за новородени/кърмачета.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с Prialt, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Не са провеждани конкретни проучвания със зиконотид при хора за оценка на ефектите върху фертилитета. При едно проучване на фертилитета при мъжки и женски плъхове не се наблюдават никакви ефекти при мъжките индивиди, докато при женските се наблюдават по-малко жълти тела, имплантационни места и брой на живи ембриони (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Prialt повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

Зиконотид може да предизвика обърканост, сомнолентност и други неврологични нежелани реакции и затова пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират или работят с машини, ако са повлияни.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на зиконотид, прилаган като продължителна интратекална инфузия, е оценена при повече от 1 400 пациенти, участващи в клинични проучвания с остра и хронична болка.

Продължителността на лечението е от едночасова болус инфузия до дългосрочна употреба за повече от 6 години. Медианата на експозицията е 43 дни. Инфузираната доза варира от 0,03 – 912 µg/ден с медиана на крайната доза от 7,2 µg/ден.

При клиничните проучвания 88% от пациентите получават нежелани реакции. Най-честите нежелани реакции, съобщавани при дългосрочните клинични проучвания, са замаяност (42 %), гадене (30 %), нистагъм (23 %), състояние на обърканост (25 %), патологична походка (16 %), нарушение на паметта (13 %), замъглено виждане (14 %), главоболие (12 %), астения (13 %), повръщане (11 %) и сомнолентност (10 %). Повечето нежелани реакции са леки до умерени по тежест и отшумяват с времето.

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Освен ако не е указано друго, в таблицата се посочва честотата на нежеланите реакции, съобщени при клиничните проучвания с интратекално приложение на зиконотид (кратко- и дългосрочна експозиция). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред.

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1000$)

Много редки ($<1/10\ 000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

| Системо-органен клас | Много чести | Чести | Нечести | С неизвестна честота |
|--------------------------------------|-------------------------|---|--|------------------------------------|
| Инфекции и инфестации | | | сепсис, менингит | |
| Нарушения на имунната система | | | | анафилактична реакция ^a |
| Нарушения на метаболизма и храненето | | понижен апетит, анорексия | | |
| Психични нарушения | състояние на обърканост | тревожност, слухови халюцинации, безсъние, ажитираност, дезориентираност, халюцинации, зрителни халюцинации, депресия, параноя, раздразнимост, агравирана депресия, нервност, афективна лабилност, промени на | делир, психотично нарушение, суицидни мисли, опит за самоубийство, блокиране на мисленето, патологични сънища, агресивност | |

| Системо-органен клас | Много чести | Чести | Нечести | С неизвестна честота |
|---|--|--|---|----------------------|
| | | психичното състояние, влошена тревожност, влошена обърканост | | |
| Нарушения на нервната система | замаяност, нистагъм, нарушение на паметта, главоболие, сомнолентност | дизартрия, амнезия, дисгеузия, тремор, нарушение на равновесието, атаксия, афазия, усещане за парене, седиране, парестезия, хипестезия, нарушения на вниманието, говорни нарушения, арефлексия, патологична координация, постурална замаяност, когнитивно нарушение, хиперестезия, хипорerefлексия, агеузия, понижена степен на съзнанието, дизестезия, паросмия, психическо увреждане | несвързаност на мисленето, загуба на съзнание, кома, ступор, конвулсии, цереброваскуларен инцидент, енцефалопатия | |
| Нарушения на очите | замъглено виждане | диплопия, зрително нарушение, фотофобия | | |
| Нарушения на ухото и лабиринта | | вертиго, тинитус | | |
| Сърдечни нарушения | | | предсърдно мъждене | |
| Съдови нарушения | | ортостатична хипотония, хипотония | | |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | задух | респираторен дистрес | |
| Стомашно-чревни нарушения | гадене, повръщане | диария, сухота в устата, запек, влошено гадене, болка в горната част на корема | диспепсия | |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | | пруритус, повишено потене | обрив | |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | | болка в крайниците, миалгия, мускулни спазми, мускулни крампи, мускулна слабост, артралгия, периферни отоци | рабдомиолиза, миозит, болка в гърба, потрепвания на мускулите, болка във врата | |

| Системо-органен клас | Много чести | Чести | Нечести | С неизвестна честота |
|--|------------------------------|--|--|----------------------|
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | ретенция на урина, смутено уриниране, дизурия, инконтиненция на урина | остра бъбречна недостатъчност | |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | патологична походка, астения | умора, повишена телесна температура, летаргия, периферни отоци, скованост, падане, гръдна болка, чувство за студ, болка, чувство за нервност, екзацерирана болка | затруднено ходене | |
| Изследвания | | повишена креатинфосфокиназа в кръвта, понижено тегло | патологична електрокардиограма, повишена аспартатамиотрансфераза, повишена ММ фракция на креатинфосфокиназа в кръвта, повишена телесна температура | |

^a От спонтанни съобщения

Описание на подобрани нежелани лекарствени реакции

Менингит

Приложението на лекарствени продукти по интратекален път носи риск от потенциални сериозни инфекции като менингит, който може да бъде животозастрашаващ. Пациентите и лекарите трябва да бъдат бдителни за типичните симптоми и признаци на менингит (вж. точка 4.4).

Повишения на креатин фосфокиназата

Повишенията на креатин фосфокиназата обикновено са асимптомни. Препоръчва се наблюдение на креатин фосфокиназата. В случай на прогресивно или значително повишение на креатин фосфокиназата, свързано с клинични признаци на миопатия или рабдомиолиза, трябва да се обмисли прекратяване на лечението със зиконотид (вж. точка 4.4).

Нежелани реакции върху ЦНС

Когнитивни и невро-психични нежелани реакции са обичайни при пациенти, лекувани със зиконотид. Когнитивното нарушение обикновено се появява след няколко седмици лечение. При пациенти, лекувани със зиконотид, се съобщават епизоди на остри психични разстройства като халюцинации, параноидни реакции, враждебност, агресивност, делир, психоза и маниакални реакции. Дозата на зиконотид трябва да се намали или приемът да се прекрати, ако се развият признаци или симптоми на когнитивно нарушение или невро-психични нежелани реакции, но трябва да се имат предвид също и други допринасящи причини. Когнитивните ефекти на зиконотид обикновено са обратими в рамките на 1 – 4 седмици след спиране на лекарственото средство, но в някои случаи могат да персистират.

Наличните данни показват, че не може да се изключи възможността за увеличен риск от самоубийство при употреба на зиконотид. Prialt е противопоказан при пациенти с анамнеза за опит за самоубийство или суицидна идеация при употреба на зиконотид (точка 4.3). Препоръчва се пациентите да бъдат подложени на невропсихиатрична оценка преди и след започване на интратекален зиконотид (вж. точка 4.2 и 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

При проучванията с интравенозна инфузия здрави мъже доброволци са получавали зиконотид в дози до 70 000 µg/ден или 3 200 пъти над максималната препоръчвана дневна доза за интратекална инфузия. Наблюдава се постурална хипотония при почти всички лица, които получават високи интравенозни дози от зиконотид.

Максималната препоръчвана интратекална доза е 21,6 µg/ден. Максималната очаквана интратекална доза на зиконотид при клиничните проучвания е 912 µg/ден след повишение с титриране за 7 дни.

Симптоми

При едно клинично проучване пациент с рак от мъжки пол е получил по случайност предозиране на ИТ зиконотид от 744 µg за период от 24 часа (31 µg/час) и е възобновил лечението с очакваната доза след понижение на Визуалната аналогова скала за интензитет на болката (VASPI) от 82 до 2,5 mm. При някои пациенти, които получават интратекални дози над максималната препоръчвана доза, се наблюдават засилени фармакологични ефекти, напр. атаксия, нистагъм, замаяност, ступор, понижена степен на съзнанието, мускулни спазми, състояние на обърканост, седиране, хипотония, афазия, нарушени на речта, гадене и повръщане. Липсват индикации за потискане на дишането. Повечето наблюдавани пациенти се възстановяват в рамките на 24 часа след спирането на лекарствения продукт.

Овладяване

Трябва да се прилагат общи поддържащи мерки на пациентите, които са имали предозиране, докато засилените фармакологични ефекти на лекарствения продукт отшумят.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Аналгетици, други аналгетици и антипиретици, АТС код: N02BG08

Механизъм на действие

Зиконотид е синтетичен аналог на ω - конопептида, MVIIA, който се намира в отровата на морския охлюв *Conus magus*. Той е блокер на калциевите канали от N-тип (NCCB). Калциевите канали от N-тип регулират освобождаването на невротрансмитери в определени групи неврони, отговарящи за провеждането на болката в гръбначния мозък. При свързването си с тези невронални калциеви канали от N-тип зиконотид инхибира волтаж-зависимия калциев поток в първичните ноцицептивни аферентни неврони, завършващи в повърхностните слоеве на дорзалния рог на гръбначния мозък. От своя страна това инхибира освобождаването от тях на невротрансмитери (включително субстанция P) и следователно спиналното провеждане за болка.

Фармакодинамични ефекти

Въпреки че се наблюдават статистически значими връзки и основателна корелация между експозицията в цереброспиналната течност (ЦСТ) (AUC , C_{max}) и измерителите за клиничния отговор 1 час след ИТ приложение, все още не са установени добре дефинирани връзки доза-концентрация-отговор. Много отговарящи пациенти получават близка до максималната аналгезия в рамките на няколко часа след приложението на подходящата доза. Въпреки това максималните ефекти могат да бъдат забавени при някои пациенти. Като се има предвид възникването на аналгезия и нежелани реакции при сходни дози, препоръчителният минимален интервал между повишенията на дозите е 24 часа; препоръчителният интервал, поради свързани с безопасността причини, е 48 часа или повече. Ако е необходимо, дозата може да се понижи с всяко количество (включително спиране на инфузията) за лечение на нежеланите реакции.

Нежеланите реакции от страна на нервната система, особено замаяността, гаденето и патологичната походка изглежда корелират с експозицията в ЦСТ, въпреки че не е установена дефинитивна връзка.

По време на ИТ инфузия възниква ниска експозиция в плазмата поради ниските препоръчвани скорости на ИТ инфузия и относително бързия клирънс от плазмата (вж. точка 5.2). Следователно фармакологичните ефекти, свързани със системната експозиция, трябва да са минимални.

Медианата на дозата при отговора е приблизително 6,0 $\mu\text{g}/\text{ден}$ и приблизително 75% от отговарящите пациенти се нуждаят от $\leq 9,6 \mu\text{g}/\text{ден}$ в плацебо-контролирани клинични изпитвания. В съобщенията от клиничната практика обаче се посочва, че за да се ограничи появата на сериозни нежелани реакции, при пациенти с отговор може да е необходима по-ниска дневна доза – приблизително 3,0 – 4,5 $\mu\text{g}/\text{ден}$ или по-ниска.

За да се ограничи възникването на сериозни нежелани реакции, се препоръчва ниска начална доза и голям интервал на прилагане при титриране, като винаги се отчита тесният терапевтичен прозорец. Препоръчва се максимална дневна доза от 21,6 $\mu\text{g}/\text{ден}$.

Въпреки това при клиничните проучвания е наблюдавано, че пациентите, които понасят дози от 21,6 $\mu\text{g}/\text{ден}$ след бавно титриране за период от 3 до 4 седмици, обикновено понасят по-високи дози до 48,0 $\mu\text{g}/\text{ден}$.

Липсват доказателства за развитие на фармакологична поносимост към зиконотид при пациентите. Въпреки това, като се имат предвид ограничените данни, развитието на поносимост не може да се изключи. Трябва да се има предвид проверка на проходимостта на интратекалния катетър, ако необходимата доза зиконотид непрекъснато нараства и няма полза от лечението или се увеличават нежеланите реакции.

В ограничен брой налични в литературата проучвания се разглеждат алтернативни схеми на прилагане, включително започване на дозирането с по-ниски дози зиконотид и приложение под формата на болус.

Проучванията на приложението като болус предполагат, че прилагането под формата на болус може да бъде полезно при определяне на пациенти, които могат да имат полза от дългосрочната употреба на зиконотид, но приложението като болус може да доведе до повече нежелани реакции отколкото приложението чрез непрекъснатата инфузия.

Тези проучвания предполагат, че алтернативни методи на приложение на зиконотид навярно са възможни, но поради ограничен брой пациенти резултатите не са убедителни и понастоящем няма достатъчно доказателства, за да се направят категорични препоръки за такива алтернативни схеми на прилагане.

Клинична ефикасност и безопасност

Има три плацебо-контролирани клинични проучвания на ИТ зиконотид.

Две краткосрочни проучвания 95-001 (малигнена болка) и 96-002 (немалигнена болка), включващи 366 пациенти, показват ефикасността на ИТ зиконотид при тежка хронична болка, използвайки процентната промяна във Визуалната аналогова скала за интензитета на болката (VASPI) като първичен измерител за ефикасност. Тези проучвания са били с кратка продължителност, съответно 5 и 6 дни и са използвали по-бързо ескалиране на дозата и по-високи дози от препоръчаните в точка 4.2.

Резултати за ефикасността от проучване 95-001 (болка при злокачествени и незлокачествени заболявания, Staats et al. 2004)

| Параметър | Първоначално разпределение за лечение | | p-стойност |
|--|--|------------------|------------|
| | Зиконотид (n = 71) | Плацебо (n = 40) | |
| Среден VASPI скор в началото в mm (CO) | 74,1 (± 13,82) | 77,9 (± 13,60) | – |
| Среден VASPI скор в края на началното титриране в mm (CO) | 35,7 (± 33,27) | 61,0 (± 22,91) | – |
| % подобрене на VASPI скор в края на началното титриране (CO) | 51,4 (± 43,63) | 18,1 (± 28,28) | < 0,001 |
| Респондери ^a n (%) | 34 (47,9%) | 7 (17,5%) | 0,001 |
| Начална доза зиконотид | 9,6 µg/ден (0,4 µg/час) | | |
| Честота на прилагане при титриране | на всеки 12 часа | | |
| Променена ^b начална доза | 2,4 µg/ден (0,1 µg/час) или по-малко | | |
| Променена ^b честота на прилагане при титриране | На всеки 24 часа до макс. доза или аналгезия | | |
| Доза в края на титрирането (µg/час) | | | |
| Средна | 0,91 | | |
| Медиана | 0,60 | | |
| Обхват | 0,074 – 9,36 | | |

^aРеспондерите са дефинирани като тези пациенти, които 1) получават $\geq 30\%$ понижение на VASPI скор в сравнение с изходното ниво; 2) имат стабилна или понижена съпътстваща употреба на опиоидни аналгетици; и 3) имат непроменен вид на опиата от преди инфузията, ако са получавали опиати.

^bИзменения на протокола за по-добра поносимост бяха необходими след възникналия голям брой на неврологични нежелани ефекти с висок процент на преустановяване. Нежеланите ефекти бяха обратими и тяхната честота намаля с намаляването на първоначалната доза и намаляването на честотата на титриране.

Продължителност на проучването: пет дни

CO – стандартно отклонение.

Резултати за ефикасността от проучване 96-002 (болка при незлокачествени заболявания, Wallace et al. 2006)

| Параметър | Първоначално разпределение за лечение | | p-стойност |
|---|---|------------------|------------|
| | Зиконотид (n = 169) | Плацебо (n = 86) | |
| Среден VASPI скор в началото в mm (CO) | 80,1 (± 15,10) | 76,9 (± 14,58) | – |
| Среден VASPI скор в края на началното титриране в mm (CO) | 54,4 (± 29,30) | 71,9 (± 30,93) | – |
| % подобрение на VASPI скор в края на началното титриране (CO) | 31,2 (± 38,69) | 6,0 (± 42,84) | < 0,001 |
| Респондери ^a n (%) | 57 (33,7%) | 11 (12,8%) | < 0,001 |
| Начална доза зиконотид | 9,6 µg/ден (0,4 µg/час) | | |
| Честота на прилагане при титриране | на всеки 24 часа до аналгезия, макс. доза или НС | | |
| Време на титриране (ч.) и доза (µg/час) | 0-24 0,4 24-48 0,9 48-72 1,8 72-96 3,4 96-120 5,3 120-144 7,0 | | |
| Ревизирана ^b начална доза | 2,4 µg/ден (0,1 µg/час) | | |
| Ревизирана ^b честота на прилагане при титриране | на всеки 24 часа до макс. доза или аналгезия | | |
| Ревизирани ^b време на титриране (ч.) и доза (µg/час) | 0-24 0,1 24-48 0,2 48-72 0,3 72-96 0,6 96-120 1,2 120-144 2,4 | | |
| Доза в края на титрирането (µg/час) | | | |
| Средна | 1,02 | | |
| Медиана | 0,50 | | |
| Обхват | 0,019 – 9,60 | | |

^aРеспондерите са дефинирани като тези пациенти, които 1) получават $\geq 30\%$ понижение на VASPI скор в сравнение с изходното ниво; 2) имат стабилна или понижена съпътстваща употреба на опиоидни аналгетици; и 3) имат непроменен вид на опиата от преди инфузията, ако са получавали опиати.

^b164 от пациентите дават VASPI скорове за зиконотид в края на титрирането.

^b Поради поява на нежелани събития при високи дози са се наложили изменения в протокола, за да се постигне по-добра поносимост.

Продължителност на проучването: шест дни, с допълнително 5-дневно поддържане като амбулаторен пациент при респондери на зиконотид

CO – стандартно отклонение.

Етиологията на болката при проучвания 95-001 (малигнена болка) и 96-002 (немалигнена болка) е различна и включва костна болка (n = 38) главно поради костни метастази (n = 34), миелопатия (n = 38), половината от които имат увреждане на гръбначния мозък с парализа (n = 19), невропатия (n = 79), радикулопатия (n = 24), спинална болка (n = 91) главно поради неуспешна гръбначна

хирургична намеса (n = 82) и други етиологични причини (n = 82). Някои пациенти имат повече от една причина за болка. Ефикасността на ИТ зиконотид е очевидна във всички групи.

Проучване 301 (n = 220) е с по-голяма продължителност (21 дни), включва по-предпазливи титрирования нагоре и по-ниски дози от ИТ зиконотид и набира най-рефрактерната група пациенти, изследвани при трите проучвания. Всички пациенти в проучването 301 са имали неуспешна ИТ терапия с комбинации от аналгетици и техните лекари са счели, че 97% от пациентите са рефрактерни на наличните понастоящем видове лечение. Мнозинството имат спинална болка (n = 134), по-специално неуспешна гръбначна хирургична намеса (n = 110); по-малка част имат невропатия (n = 36). Само петима имат малигнена болка. Първичната крайна точка е процентната промяна на VASPI скор. Ефикасността на ИТ зиконотид при проучване 301 е по-ниска отколкото при предишните две краткосрочни проучвания. Честотата и тежестта на нежеланите реакции също са по-ниски, главно като резултат от по-ниска начална доза 2,4 µg/ден (0,1 µg/час). Титриране е позволено след минимум 24 часа и стъпките на увеличаване на дозата са ограничени до 1,2 – 2,4 µg/ден.

Резултати за ефикасността от проучване 301 (рефрактерна болка, Rauck et al. 2006)

| Параметър | Първоначално разпределение за лечение | | p-стойност |
|--|---|-------------------|------------|
| | Зиконотид (n = 112) | Плацебо (n = 108) | |
| Среден VASPI скор в началото в mm (CO) | 80,7 (± 14,98) | 80,7 (± 14,91) | - |
| Среден VASPI скор в края на началното титриране в mm (CO) | 67,9 (± 22,89) | 74,1 (± 21,28) | - |
| % подобрене на VASPI скор в края на началното титриране (CO) | 14,7 (± 27,71) | 7,2 (± 24,98) | 0,0360 |
| Респондери ^a n (%) | 18 (16,1%) | 13 (12,0%) | 0,390 |
| Начална доза зиконотид | 2,4 µg/ден (0,1 µg/час) | | |
| Честота на титриране | минимум 24 часа | | |
| Доза на титриране | ограничена до 1,2 – 2,4 µg/ден (0,05 – 0,10 µg/час) | | |
| Доза в края на титрирането (µg/час) | | | |
| Средна | 0,29 | | |
| Медиана | 0,25 | | |
| Обхват | 0,0 – 0,80 | | |

^aРеспондерите са дефинирани като тези пациенти, които получават ≥ 30% понижение на VASPI скор в сравнение с изходното ниво.

Продължителност на проучването: 21 дни

CO – стандартно отклонение.

Постмаркетингов опит

След получаване на разрешение за употреба са публикувани реални данни за дългосрочно лечение на болка с монотерапия със зиконотид при < 100 пациенти. При пациенти, повлияващи се от първоначалното лечение (около 50% от пациентите), безопасното и ефективно използване на зиконотид с ниска начална доза, ниска доза на титриране и не толкова чести интервали на титриране доведе до облекчаване на болката с подобрен профил на безопасност в сравнение с висока начална доза и бързо титриране.

Проучвания на комбинацията с ИТ морфин

Клиничните проучвания 201 и 202 показват, че комбинацията от ИТ зиконотид и ИТ морфин може ефикасно да понижи болката и да понижи системната употреба на опиоиди за продължителен период от време за пациентите, чиято болка не е била адекватно контролирана с максимално поносимата доза от ИТ зиконотид (медиана 8,7 µg/ден, средна 25,7 µg/ден – проучване 201) или с ИТ морфин самостоятелно (проучване 202). При включване на ИТ зиконотид към стабилни дози от ИТ морфин, както и при започване на монотерапия с ИТ зиконотид, могат да се появят психотични нежелани реакции (напр. халюцинации, параноидни реакции) или да се наложи прекратяване на лечението поради повишен брой нежелани реакции (вж. точка 4.5).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на зиконотид в ЦСТ е проучвана след едночасови ИТ инфузии на 1-10 µg зиконотид при пациенти с хронична болка. Проучена е също плазмената фармакокинетика след интравенозни дози (0,3 – 10 µg/kg/24 часа). По-долу са обобщени фармакокинетичните данни след ИТ и интравенозно приложение.

Фармакокинетика на зиконотид в ЦСТ и плазмата [средна ± СО (медиана)]

| Път на приложение | Флуидна среда | Брой на пациентите | CL (ml/min) | Vd (ml) | t _{1/2} (часа) |
|-------------------|---------------|--------------------|-----------------------|----------------------------|-------------------------|
| Инtrateкално | ЦСТ | 23 | 0,38 ± 0,56 (0,26) | 155 ± 263 (99) | 4,6 ± 0,9 (4,5) |
| Интравенозно | Плазма | 21 | 270 ± 44 (260) | 30,460 ± 6,366 (29,320) | 1,3 ± 0,3 (1,3) |

CL = клирънс; Vd = обем на разпределение; t_{1/2} = полуживот

Абсорбция

След едночасово ИТ приложение (1 - 10 µg) стойностите както за кумулативната експозиция (AUC; обхват: 83,6 – 608 ng/час/ml), така и за пиковата експозиция (C_{max}; обхват: 16,4 – 132 ng/ml) стойностите са променливи и доза-зависими, но изглежда са само приблизително пропорционални на дозата. Плазмените концентрации след продължителна (≥48 часа) ИТ инфузия (≤ 21,6 µg/ден) изглежда са относително ниски и обикновено не се откриват (т.е. около 80% от пробите плазма, събрани от пациентите с болка, не съдържат количествено откриваемо лекарствено средство; < 0,04 ng/ml). Не се наблюдава кумулиране на зиконотид в плазмата след дългосрочно ИТ приложение (до 9 месеца).

Разпределение

Медианата на обема на разпределение в ЦСТ на зиконотид (Vd: 99 ml) е между обема на ЦСТ на гръбначния мозък (приблизително 75 ml) и общия обем на ЦСТ (приблизително 130 ml). Зиконотид изглежда се разпределя главно в ЦСТ, преди да премине в системното кръвообращение. При достигане на системното кръвообращение зиконотид изглежда се разпределя в по-голяма степен въз основа на плазмения обем на разпределение от приблизително 30 l и само около 53% са свързани (неспецифично) с човешките плазмени белтъци.

Биотрансформация

Зиконотид е пептид, състоящ се от 25 естествени L-аминокиселини, и изглежда не се метаболизира в значима степен в ЦСТ. След преминаването му в системното кръвообращение се очаква зиконотид първоначално да бъде подложен на протеолитно разцепване от различни убиквитерни пептидази/протеази, намиращи се в повечето органи (напр. бъбрек, черен дроб, бял дроб, мускули и т.н.), и така се разгражда до пептидни фрагменти и отделните съставлящи го свободни аминокиселини. Образуваните свободни аминокиселини се очаква да бъдат захванати от клетъчните транспортни системи и да станат обект на нормалния междинен метаболизъм или да бъдат използвани като субстрати за структурните биосинтетични процеси. Поради широкото разпространение на тези

пептидази не се очаква чернодробното или бъбречното увреждане да повлияе системния клирънс на зиконотид. Биологичната активност на различните очаквани продукти на протеолитното разграждане не е оценявана. Малко вероятно е продуктите от разграждането на зиконотид да имат значима биологична активност, тъй като е доказано, че пептидите, имащи структура с една примка, имат афинитет на свързване за волтаж-зависимите калциеви канали от N-тип с няколко порядъка по-нисък от този на изходното (зиконотид) съединение.

Елиминиране

Средният CL на зиконотид (0,38 ml/min) е приблизително скоростта на кръговрат на ЦСТ при възрастни хора (0,3 - 0,4 ml/min). Затова зиконотид изглежда се елиминира главно от ЦСТ (среден $t_{1/2}$ = 4,6 часа) чрез значителен отток на ЦСТ от ЦНС през арахноидните вили с последващо преминаване в системното кръвообращение. Много ниски циркулиращи плазмени концентрации на зиконотид могат да се наблюдават след ИТ приложение както поради ниската скорост на ИТ инфузия, така и на относително бързия клирънс от плазмата. Средният елиминационен полуживот от плазмата ($t_{1/2}$) е 1,3 часа. Зиконотид е пептид с относително ниско молекулярно тегло ($M_r = 2639$) и се филтрира през бъбречния гломерул, но само минимални количества от зиконотид (< 1%) се откриват в човешката урина след интравенозна инфузия. Това е поради факта, че почти цялото филтрирано активно вещество се подлага бързо на ендцитоза и накрая се транспортира обратно в системното кръвообращение.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не са провеждани официални проучвания за оценяване на влиянието на нарушената бъбречна или чернодробна функция. Въпреки това, като се има предвид, че пептидазите се откриват в различни органи на тялото, не се очаква нарушената бъбречна или чернодробна функция да повлияе значимо системната експозиция на зиконотид.

Други специални популации

Въпреки че има само ограничени данни, няма никакви явни ефекти на расата, ръста, теглото, пола или възрастта върху ЦСТ експозицията на зиконотид след ИТ приложение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните проучвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба.

При проучванията със субхронична непрекъсната интратекална инфузия при плъхове и кучета се наблюдават поведенчески ефекти при дози ≥ 8 пъти над максималната препоръчвана доза за клинична интратекална инфузия от 21,6 $\mu\text{g}/\text{ден}$ (въз основа mg/kg). Тези ефекти са дефинирани от засилените фармакологични действия на зиконотид, а не от невротоксичните лезии или токсичността върху таргетни органи. Наблюденията включват транзиторни и обратими неврологични ефекти, състоящи се от тремор, неконтролирани движения и хипер- и хипоактивност.

Дългосрочните последици от невроналната функция на продължителния блок на калциевите канали от N-тип не са показани при експериментални животни. Промените в неврологичното сигнализиране не са проучвани при експериментални животни. Зиконотид не индуцира мутации на бактериални гени и не е генотоксичен. Не са провеждани хронични проучвания при животни за оценка на карциногенния потенциал на зиконотид. Зиконотид обаче не индуцира клетъчна трансформация при *in vitro* теста с ембриони на сирийски хамстер (ЕСХ) и не увеличава пролиферацията на клетките (образуването на пренеопластична лезия) или апоптозата след субхронична интратекална експозиция при кучета.

При проучванията на фертилитета при плъхове няма никакви ефекти при мъжките индивиди, докато при женските се наблюдават по-малко жълти тела, имплантационни места и брой на живи ембриони. Не се наблюдават никакви нежелани ефекти върху репродуктивните способности при женските и

постнаталното развитие при плъхове при системни експозиции до 2 300 пъти над експозициите при хора при максималната препоръчвана интратекална доза.

Зиконотид не е тератогенен при плъхове и зайци при експозиции < 100 пъти над плазмените нива при хора.

Тези резултати не показват значим риск за хората поради относително високи системни експозиции, необходими да се разкрият тези ефекти при плъхове и зайци.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Метионин

Натриев хлорид

Вода за инжекции

Хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Натриев хидроксид (за корекция на рН)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

5 години

Срок на годност при употреба (разреден продукт)

Химична и физична стабилност при употреба е доказана за 60 дни на 37 °С.

От микробиологична гледна точка продуктът се разрежда и трябва да се прехвърли веднага в инфузионна помпа. Ако не се използва веднага, времето за съхранение и условията преди употребата са отговорност на използващия го и нормално не трябва да са повече от 24 часа на 2 °С – 8 °С, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °С – 8 °С). Да не се замразява. Съхранявайте флакона в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакони от стъкло тип I със запушалки от бутилова гума, покрити с флуориран полимер.

Всеки флакон съдържа 1, 2 или 5 ml инфузионен разтвор.

Един флакон в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ако се налага разреждане, Prialт трябва да се разреди преди употреба асептично с несъдържащ консерванти инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Концентрацията на използвания разтвор в инфузионната помпа не трябва да е по-ниска от 5 µg/ml зиконотид във външна помпа и 25 µg/ml във вътрешна помпа.

Трябва да се използват стриктни асептични процедури по време на приготвянето и работата с инфузионния разтвор и презареждането на помпата. Пациентът и осигуряващите здравните грижи трябва да са запознати с работата с външна и вътрешна инфузионна система и да знаят за необходимостта от предпазване срещу инфекция.

Специални указания за употреба на помпите трябва да бъдат получени от производителя.

Доказано е, че Prialт е химично и физично съвместим с имплантируемата помпа Synchroned и външната CADD-Micro помпа при нива на концентрациите, показани по-горе. Химичната и физичната стабилност при употреба е доказана за 14 дни на 37 °C в помпата Synchroned, когато помпата не е била използвана преди това за същия лекарствен продукт. Първоначално напълненото количество следователно трябва да се смени след 14 дни.

Prialт е стабилен за 60 дни на 37 °C в помпата Synchroned, използвана преди това за същия лекарствен продукт. Стабилността е доказана за 21 дни на стайна температура в CADD-Micro помпата.

Техническите данни са дадени само за информация и не трябва да ограничават избора на медицинския специалист. За приложение на Prialт трябва да се използват помпи, с обозначение CE, еквивалентни на Synchroned и CADD-Micro помпата.

Помпите, използвани преди това за приложение на други лекарствени продукти, трябва да се измият три пъти с инжекционен разтвор на натриев хлорид (несъдържащ консерванти) 9 mg/ml (0,9%), преди да бъдат напълнени с Prialт. Вкарването на въздух в резервоара на помпата или патрона трябва да се сведе до минимум, тъй като кислородът може да разложи зиконотид.

Преди започване на терапията вътрешната помпа трябва да се промие три пъти с 2 ml от Prialт в концентрация 25 µg/ml. Концентрацията на Prialт в неизползвана помпа може да се понижи поради абсорбцията върху повърхностите на устройството и/или разреждане от резидуалното пространство на устройството. Поради това след първата употреба на Prialт резервоарът трябва да се изпразни и да се презареде след 14 дни. След това помпата трябва да се изпразва и презарежда на всеки 60 дни.

Prialт трябва да се проверява визуално за видими частици и промяна в цвета преди приложение. Разтворът не трябва да се използва, ако е с променен цвят или е помътнял, или ако се наблюдават видими частици.

Само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/302/001 – 1 ml инфузионен разтвор.

EU/1/04/302/002 – 2 ml инфузионен разтвор.

EU/1/04/302/003 – 5 ml инфузионен разтвор.

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 февруари, 2005 г.

Дата на последно подновяване: 18 септември 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

HWI pharma services GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Неприложимо.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Prialt 25 микрограма/ml инфузионен разтвор
зиконотид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml съдържа 25 микрограма зиконотид (под формата на ацетат)
Всеки флакон съдържа 500 микрограма зиконотид (под формата на ацетат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Метионин, натриев хлорид, вода за инжекции, хлороводородна киселина и натриев хидроксид

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор

1 флакон от 20 ml
500 микрограма/20 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Инtrateкално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява. Съхранявайте флакона в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/302/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Prialt 25 µg/ml инфузионен разтвор
зиконотид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml съдържа 25 микрограма зиконотид (под формата на ацетат)
Всеки флакон съдържа 500 микрограма зиконотид (под формата на ацетат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Метионин, натриев хлорид, вода за инжекции, хлороводородна киселина и натриев хидроксид

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор.

1 флакон от 20 ml
500 микрограма/20 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Инtrateкално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява. Съхранявайте флакона в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/302/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Prialt 100 микрограма/ml инфузионен разтвор
зиконотид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 ml:

Всеки ml съдържа 100 микрограма зиконотид (под формата на ацетат).
Всеки флакон съдържа 100 микрограма зиконотид (под формата на ацетат).

2 ml:

Всеки ml съдържа 100 микрограма зиконотид (под формата на ацетат).
Всеки флакон съдържа 200 микрограма зиконотид (под формата на ацетат).

5 ml:

Всеки ml съдържа 100 микрограма зиконотид (под формата на ацетат).
Всеки флакон съдържа 500 микрограма зиконотид (под формата на ацетат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Метионин, натриев хлорид, вода за инжекции, хлороводородна киселина и натриев хидроксид

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор

1 ml:

1 флакон от 1 ml
1 ml
100 микрограма/1 ml

2 ml:

1 флакон от 2 ml
2 ml
200 микрограма/2 ml

5 ml:

1 флакон от 5 ml
5 ml
500 микрограма/5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Инtrateкално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява. Съхранявайте флакона в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Prialt 100 µg/ml инфузия
зиконотид
Инtrateкално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

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. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Prialt 25 микрограма/ml инфузионен разтвор ziconotide (зиконотид)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да Ви бъде дадено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Prialt и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде даден Prialt
3. Как да използвате Prialt
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Prialt
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Prialt и за какво се използва

Prialt съдържа активното вещество зиконотид, което принадлежи към група лекарства, наречени аналгетици или „болкоуспокояващи“. Prialt се използва за лечение на много силна дългосрочна болка при възрастни, които се нуждаят от болкоуспокояващо, поставено чрез интратекална инжекция (инжекция в пространството около гръбначния стълб).

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде даден Prialt

Не трябва да Ви се дава Prialt

- Ако сте алергични към зиконотид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако получавате противораково лекарство в пространството около гръбначния Ви мозък.
- Ако в миналото сте правили опит за самоубийство или сте имали мисли за самоубийство при употреба на зиконотид.

Предупреждения и предпазни мерки

Пациентите трябва да бъдат подложени на невропсихиатрична оценка преди и след започване на приложение на интратекален зиконотид, по време на употребата му и незабавно при поява на някакви депресивни признаци или симптоми.

Полагащите грижи лица трябва незабавно да се свържат с лекар, ако при пациента се наблюдават симптоми на потенциално животозастрашаващо нежелано събитие.

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде даден Prialt

- Последствията от дългосрочното лечение с Prialt до този момент не са установени и възможността за токсични въздействия върху гръбначния мозък все още не е изключена. В случай на нужда от дългосрочно лечение, може да се наложи наблюдение (както реши Вашият лекар).
- Ако получавате Prialt през помпа, носена извън тялото Ви, е важно да проверявате веднъж дневно за някакви признаци на инфекция на мястото, където тръбичката навлиза в тялото Ви.
- Ако наблюдавате някакви признаци на инфекция около тръбичката като зачервяване на кожата, подуване, болка или секрция, трябва незабавно да кажете на Вашия лекар и да потърсите лечение за инфекцията.

- Ако развиете болезненост в областта около тръбичката без признаци на инфекция, трябва да потърсите съвет от Вашия лекар колкото е възможно по-скоро, тъй като болезнеността може да е ранен признак за инфекция.
- Ако получавате Prialт през помпа, носена извън тялото Ви, и някоя част на инфузионната система се разкачи, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако имате някой от следните симптоми: висока температура, главоболие, схващане на врата, умора, обърканост, гадене, повръщане или случайни припадъци, които могат да са признаци на менингит. Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако получите някой от по-горните симптоми.
- Ако забележите някаква нежелана промяна в мисленото Ви, настроението или паметта, моля, кажете на Вашия лекар.
- Ако получавате химиотерапия, моля, кажете на Вашия лекар.
- Може да имате повишено ниво на ензим, наречен креатинкиназа, в кръвта и въпреки че това обикновено не причинява никакви симптоми или проблеми, Вашият лекар вероятно ще го проследява. Освен това понякога може да имате и мускулни проблеми. В такъв случай трябва незабавно да уведомите Вашия лекар, тъй като той/тя може да реши да прекрати Вашето лечение с Prialт.
- Трябва да уведомите Вашия лекар незабавно, ако имате някои от следните симптоми след прилагане на лекарството: внезапно хриптене, затруднено дишане, болка в гърдите, подуване на клепачите, лицето или устните, обрив или сърбеж (особено ако засяга цялото тяло). Те могат да бъдат признаци на тежка алергична реакция.
- При пациенти, страдащи от силна продължителна болка, съществува по-голяма вероятност от самоубийство и опит за самоубийство, отколкото сред населението като цяло. Prialт може също да причини или да влоши депресията при хора, които са вече податливи. Ако се чувствате депресирани или имате анамнеза за депресия, моля, информирайте Вашия медицински специалист преди да започнете Prialт. Ако след като започнете Prialт почувствате влошаване на Вашата депресия или имате някакви други симптоми, засягащи настроението Ви, информирайте Вашия медицински специалист.
- Може да почувствате сънливост или да не осъзнавате напълно околната обстановка, докато получавате лекарството. Ако това се случи, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар, тъй като той/тя може да реши да прекрати Вашето лечение с Prialт.

Деца и юноши

Prialт не се препоръчва за употреба при деца и юноши.

Други лекарства и Prialт

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства (например баклофен, използван за лечение на мускулна спастичност, клонидин, използван за лечение на високо кръвно налягане, бупивакаин, използван за местна упойка, морфин, използван за болка, пропофол, използван за пълна упойка или което и да е лекарство, което се прилага чрез интратекална инжекция (инжекция в пространството около гръбначния мозък и главния мозък)). Може да почувствате сънливост, ако получавате Prialт заедно с определени други лекарства, използвани за лечение на болката.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Prialт не се препоръчва по време на бременност и на жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Шофиране и работа с машини

Съобщава се, че употребата на Prialт може да причини обърканост и сънливост. Посъветвайте се с Вашия лекар преди да шофирате или работите с машини.

Prialt съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на максималната препоръчителна интратекална доза (21,6 микрограма на ден), т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Prialt

Вашето лечение с Prialt ще се ръководи от лекар, който има опит с поставянето на лекарства в пространството около гръбначния мозък и в употребата на вътрешни и външни инфузионни помпи.

Препоръчаната начална доза е не повече от 2,4 микрограма на ден. Вашият лекар може да променя дозата на Prialt много бавно, в зависимост от тежестта на Вашата болка, като добавя не повече от 2,4 микрограма/ден. Максималната доза е 21,6 микрограма/ден. В началото на лечението Ви Вашият лекар може да повишава дозата Ви на всеки 1 до 2 дни или през повече дни. Ако е необходимо, дозата може да бъде намалена или да се спре инжекцията, ако нежеланите реакции са твърде силни.

Prialt се прилага като много бавна непрекъсната инжекция в пространството около гръбначния мозък (интратекално приложение). Лекарството ще се прилага непрекъснато от помпа, имплантирана в коремната Ви стена, или поставена външно в чантичка на колан. Вашият лекар ще обсъди с Вас вида на помпата, която ще бъде най-подходяща за Вас, и кога Вашата помпа трябва да се презарежда.

Облекчаване на болката може да се постигне постепенно чрез много бавно коригиране на дозата Prialt. Ако чувствате, че все още имате твърде много болки, докато получавате Prialt, или че нежеланите реакции са твърде силни, говорете с Вашия лекар.

Преди да Ви бъде даден Prialt, Вашият лекар може да реши бавно да спре да прилага опиати (други видове лекарствени продукти, използвани при болки) в гръбначния Ви мозък и вместо това да ги замени с алтернативни лекарствени продукти за болка.

Ако сте получили повече от необходимата доза Prialt

Ако сте получили повече Prialt, отколкото е възнамерявал Вашият лекар, може да не се почувствате добре и да имате признаци като обърканост, проблеми с говора, трудности с намирането на думи, прекалено поклащане, замаяност, прекалена сънливост, чувство за гадене и повръщане. Ако това се случи, незабавно се консултирайте с Вашия лекар или болница.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Уведомете Вашия лекар незабавно, ако забележите тези сериозни нежелани реакции, тъй като може да се нуждаете от спешно медицинско лечение.

- Менингит (може да засегне до 1 на 100 души) – представлява възпаление на обвивките на главния и гръбначния мозък, обикновено причинено от инфекция. Симптомите на менингит са главоболие, схващане на врата, непоносимост към силна светлина, треска, повръщане, обърканост и сънливост.

- Конвулсии (могат да засегнат до 1 на 100 души) – конвулсиите (припадъци) представляват бързо и неконтролируемо треперене на тялото. При конвулсия мускулите се свиват и отпускат многократно и човек може да загуби съзнание.
- Мисли за самоубийство или опит за самоубийство (могат да засегнат до 1 на 100 души).
- Рабдомиолиза (може да засегне до 1 на 100 души) – представлява разпадане на мускулните влакна, което може да доведе до увреждане на бъбреците. Симптомите на рабдомиолиза са необичаен цвят на урината (оцветена в кафяво), намалено производство на урина, мускулна слабост, болки в мускулите и чувствителност на мускулите.
- Кома (може да засегне до 1 на 100 души) – състояние на безсъзнание със затруднено реагиране или събуждане.
- Анафилактична реакция (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата) – тежка алергична реакция, чиито признаци са внезапно хриптене, затруднено дишане, болка в гърдите, подуване на клепачите, лицето или устните, обрив или сърбеж (особено ако засяга цялото тяло).

Други нежелани реакции

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

Обърканост, замаяност, замъглено виждане, главоболие, бързи движения напред-назад на очите, загуба или увреждане на паметта (забравяне), повръщане, гадене, обща слабост и сънливост.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

Намален апетит, тревожност и влошена тревожност, халюцинации, невъзможност да се заспи или да се остане заспал, възбуда, дезориентация, депресия или влошаване на депресията, нервност, промени в настроението, промени в умственото състояние (патологично мислене, обърканост), параноя, раздразнимост, влошена обърканост, трудности с обучението, паметта или мисленето, липсващи или увредени рефлексии, проблеми с изразяването или разбирането на думи, неясна реч, трудности с говоренето или загуба на способността за говорене, ленивост, нарушени равновесие или координация, чувство за парене, засилено ненормално усещане, понижена степен на съзнанието (неотговарящ или почти в безсъзнание), седиране, трудности в концентрирането, проблеми с обонянието, странен или липсващ вкус, поклащане, изтръпване на крайниците, двойно виждане, зрително нарушение, непоносимост към светлина, тинитус (звънене в ушите), замаяност или световъртеж, примаяване или замаяност при ставане, ниско кръвно налягане, задух, сухота в устата, коремни болки, влошено гадене, диария, запек, потене, сърбеж, мускулна слабост, мускулни спазми, мускулни крампи, болки по мускулите и ставите, затруднено или болезнено уриниране, затруднено започване или контролиране на уринирането, чувство за нервност, припадане, болка или изостряне на болката, умора, чувство за студ, подуване на лицето, краката или ходилата, гърдна болка, промени в химичните показатели на кръвта, умствено увреждане и отслабване на тегло.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

Инфекция на кръвта, делириум (бълнуване), психоза (необичайни мисли и възприятия), нарушения на мисленето, ярки сънища, липса на кохерентност (неспособност за разбиране), загуба на съзнание, ступор (липса на реакции/трудна възбудимост), инсулт, енцефалопатия (мозъчно нарушение), агресивност, нарушен сърдечен ритъм, затруднено дишане, лошо храносмилане, обрив, възпаление на мускулите, болка в гърба, мускулни тикове, болка във врата, остра бъбречна недостатъчност, промени в ЕКГ, повишена телесна температура, затруднено ходене.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като

съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Prialt

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената кутия след „Годен до (EXP):”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

Химичната и физичната стабилност при употреба е доказана за 60 дни на 37 °C.

От микробиологична гледна точка, ако продуктът се разрежда, той трябва да се прехвърли веднага в инфузионна помпа. Ако не се използва веднага, времето за съхранение и условията преди употребата са отговорност на използващия го и нормално не трябва да са повече от 24 часа на 2 °C – 8 °C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Не използвайте това лекарство, ако забележите каквато и да било промяна на цвета, помътняване или твърди частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Prialt

- Активно вещество: зиконотид.
- Един ml разтвор съдържа 25 микрограма зиконотид (под формата на ацетат).
- Всеки флакон от 20 ml съдържа 500 микрограма зиконотид (под формата на ацетат).
- Други съставки: метионин, натриев хлорид, вода за инжекции, хлороводородна киселина и натриев хидроксид.

Как изглежда Prialt и какво съдържа опаковката

Prialt е инфузионен разтвор (инфузия). Разтворът е бистър и безцветен. Prialt се предлага в опаковки, съдържащи единичен флакон от 20 ml.

Притежател на разрешението за употреба

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Германия

Производител

HWI pharma services GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweiler
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {мм /ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Указания за употреба и работа

Prialt се предлага като бистър, безцветен разтвор във флакони за еднократна употреба. Той трябва да се проверява визуално за видими частици и промяна в цвета преди приложение. Разтворът не трябва да се използва, ако е с променен цвят или мътен или ако се наблюдават видими частици.

Само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Ако се налага разреждане, Prialт трябва да се разрежда преди употреба асептично с несъдържащ консерванти инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %). Концентрацията на използвания разтвор в инфузионната помпа не трябва да е по-ниска от 5 µg/ml зиконотид във външна помпа и 25 µg/ml във вътрешна помпа.

Трябва да се използват стриктни асептични процедури по време на приготвянето и работата с инфузионния разтвор и презареждането на помпата. Пациентът и осигуряващите здравните грижи трябва да са запознати с работата с външна и вътрешна инфузионна система и да знаят за необходимостта от предпазване срещу инфекция.

Специални указания за употреба на помпите трябва да бъдат получени от производителя.

Доказано е, че Prialт е химично и физично съвместим с имплантируемата помпа Synchroned и външната CADD-Micro помпа при нива на концентрациите, показани по-горе. Химичната и физичната стабилност при употреба е доказана за 14 дни на 37°C в помпата Synchroned, когато помпата не е била използвана преди това за същия лекарствен продукт. Първоначално напълненото количество следователно трябва да се смени след 14 дни.

Prialт е стабилен за 60 дни на 37°C в помпата Synchroned, използвана преди това за същия лекарствен продукт. Стабилността е доказана за 21 дни на стайна температура в CADD-Micro помпата.

Техническите данни са дадени само за информация и не трябва да ограничават избора на медицинския специалист. За приложение на Prialт трябва да се използват помпи, с обозначение CE, еквивалентни на Synchroned и CADD-Micro помпата.

Помпите, използвани преди това за приложение на други лекарствени продукти, трябва да се измият три пъти с инжекционен разтвор на натриев хлорид (несъдържащ консерванти) 9 mg/ml (0,9 %) преди да бъдат напълнени със зиконотид. Вкарването на въздух в резервоара на помпата или патрона трябва да се сведе до минимум, тъй като кислородът може да разложи зиконотид.

Преди започване на терапията вътрешната помпа трябва да се промие три пъти с 2 ml от разтвора в концентрация 25 µg/ml. Концентрацията на Prialт в неизползвана помпа може да се понижи поради абсорбцията върху повърхностите на устройството и/или разреждане от резидуалното пространство на устройството. Поради това след първата употреба на Prialт резервоарът трябва да се изпразни и да се презареди след 14 дни. След това помпата трябва да се изпразва и презарежда на всеки 60 дни.

Листовка: информация за потребителя

Prialt 100 микрограма/ml инфузионен разтвор ziconotide (зиконотид)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да Ви бъде дадено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Prialt и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде даден Prialt
3. Как да използвате Prialt
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Prialt
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Prialt и за какво се използва

Prialt съдържа активното вещество зиконотид, което принадлежи към група лекарства, наречени аналгетици или „болкоуспокояващи“. Prialt се използва за лечение на много силна дългосрочна болка при възрастни, които се нуждаят от болкоуспокояващо, поставено чрез интратекална инжекция (инжекция в пространството около гръбначния стълб).

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде даден Prialt

Не трябва да Ви се дава Prialt

- Ако сте алергични към зиконотид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако получавате противораково лекарство в пространството около гръбначния Ви мозък.
- Ако имате анамнеза за опит за самоубийство или суицидни идеи при употреба на зиконотид.

Предупреждения и предпазни мерки

Пациентите трябва да бъдат подложени на невропсихиатрична оценка преди и след започване на приложение на интратекален зиконотид, по време на употребата му и незабавно при поява на някакви депресивни признаци или симптоми.

Полагащите грижи лица трябва незабавно да се свържат с лекар, ако при пациента се наблюдават симптоми на потенциално животозастрашаващо нежелано събитие.

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде даден Prialt

- Последствията от дългосрочното лечение с Prialt до този момент не са установени и възможността за токсични въздействия върху гръбначния мозък все още не е изключена. В случай на нужда от дългосрочно лечение, може да се наложи наблюдение (както реши Вашият лекар).
- Ако получавате Prialt през помпа, носена извън тялото Ви, е важно да проверявате веднъж дневно за някакви признаци на инфекция на мястото, където тръбичката навлиза в тялото Ви.
- Ако наблюдавате някакви признаци на инфекция около тръбичката като зачервяване на кожата, подуване, болка или секрция, трябва незабавно да кажете на Вашия лекар и да потърсите лечение за инфекцията.

- Ако развиете болезненост в областта около тръбичката без признаци на инфекция, трябва да потърсите съвет от Вашия лекар колкото е възможно по-скоро, тъй като болезнеността може да е ранен признак за инфекция.
- Ако получавате Prialt през помпа, носена извън тялото Ви, и някоя част на инфузионната система се разкачи, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако имате някой от следните симптоми: висока температура, главоболие, схващане на врата, умора, обърканост, гадене, повръщане или случайни припадъци, които могат да са признаци на менингит. Трябва незабавно да кажете на Вашия лекар, ако получите някой от по-горните симптоми.
- Ако забележите някаква нежелана промяна в мисленото Ви, настроението или паметта, моля, кажете на Вашия лекар.
- Ако получавате химиотерапия, моля, кажете на Вашия лекар.
- Може да имате повишено ниво на ензим, наречен креатинкиназа, в кръвта и въпреки че това обикновено не причинява никакви симптоми или проблеми, Вашият лекар вероятно ще го проследява. Освен това понякога може да имате и мускулни проблеми. В такъв случай трябва незабавно да уведомите Вашия лекар, тъй като той/тя може да реши да прекрати Вашето лечение с Prialt.
- Трябва да уведомите Вашия лекар незабавно, ако имате някои от следните симптоми след прилагане на лекарството: внезапно хриптене, затруднено дишане, болка в гърдите, подуване на клепачите, лицето или устните, обрив или сърбеж (особено ако засяга цялото тяло). Те могат да бъдат признаци на тежка алергична реакция.
- При пациенти, страдащи от силна продължителна болка, съществува по-голяма вероятност от самоубийство и опит за самоубийство, отколкото сред населението като цяло. Prialt може също да причини или да влоши депресията при хора, които са вече податливи. Ако се чувствате депресирани или имате анамнеза за депресия, моля, информирайте Вашия медицински специалист преди да започнете Prialt. Ако след като започнете Prialt почувствате влошаване на Вашата депресия или имате някакви други симптоми, засягащи настроението Ви, информирайте Вашия медицински специалист.
- Може да почувствате сънливост или да не осъзнавате напълно околната обстановка, докато получавате лекарството. Ако това се случи, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар, тъй като той/тя може да реши да прекрати Вашето лечение с Prialt.

Деца и юноши

Prialt не се препоръчва за употреба при деца и юноши.

Други лекарства и Prialt

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства (например баклофен, използван за лечение на мускулна спастичност, клонидин, използван за лечение на високо кръвно налягане, бупивакаин, използван за местна упойка, морфин, използван за болка, пропофол, използван за пълна упойка или което и да е лекарство, което се прилага чрез интратекална инжекция (инжекция в пространството около гръбначния мозък и главния мозък)). Може да почувствате сънливост, ако получавате Prialt заедно с определени други лекарства, използвани за лечение на болката.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Prialt не се препоръчва по време на бременност и на жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Шофиране и работа с машини

Съобщава се, че употребата на Prialt може да причини обърканост и сънливост. Посъветвайте се с Вашия лекар преди да шофирате или работите с машини.

Prialt съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на максималната препоръчителна интратекална доза (21,6 микрограма на ден), т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Prialt

Вашето лечение с Prialt ще се ръководи от лекар, който има опит с поставянето на лекарства в пространството около гръбначния мозък и в употребата на вътрешни и външни инфузионни помпи.

Препоръчаната начална доза е не повече от 2,4 микрограма на ден. Вашият лекар може да променя дозата на Prialt много бавно, в зависимост от тежестта на Вашата болка, като добавя не повече от 2,4 микрограма/ден. Максималната доза е 21,6 микрограма/ден. В началото на лечението Ви Вашият лекар може да повишава дозата Ви на всеки 1 до 2 дни или през повече дни. Ако е необходимо, дозата може да бъде намалена или да се спре инжекцията, ако нежеланите реакции са твърде силни.

Prialt се прилага като много бавна непрекъсната инжекция в пространството около гръбначния мозък (интратекално приложение). Лекарството ще се прилага непрекъснато от помпа, имплантирана в коремната Ви стена, или поставена външно в чантичка на колан. Вашият лекар ще обсъди с Вас вида на помпата, която ще бъде най-подходяща за Вас, и кога Вашата помпа трябва да се презарежда.

Облекчаване на болката може да се постигне постепенно чрез много бавно коригиране на дозата Prialt. Ако чувствате, че все още имате твърде много болки, докато получавате Prialt, или че нежеланите реакции са твърде силни, говорете с Вашия лекар.

Преди да Ви бъде даден Prialt, Вашият лекар може да реши бавно да спре да прилага опиати (други видове лекарствени продукти, използвани при болки) в гръбначния Ви мозък и вместо това да ги замени с алтернативни лекарствени продукти за болка.

Ако сте получили повече от необходимата доза Prialt

Ако сте получили повече Prialt, отколкото е възнамерявал Вашият лекар, може да не се почувствате добре и да имате признаци като обърканост, проблеми с говора, трудности с намирането на думи, прекалено поклащане, замаяност, прекалена сънливост, чувство за гадене и повръщане. Ако това се случи, незабавно се консултирайте с Вашия лекар или болница.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Уведомете Вашия лекар незабавно, ако забележите тези сериозни нежелани реакции, тъй като може да се нуждаете от спешно медицинско лечение.

- Менингит (може да засегне до 1 на 100 души) – представлява възпаление на обвивките на главния и гръбначния мозък, обикновено причинено от инфекция. Симптомите на менингит са главоболие, схващане на врата, непоносимост към силна светлина, треска, повръщане, обърканост и сънливост.

- Конвулсии (могат да засегнат до 1 на 100 души) – конвулсиите (припадъци) представляват бързо и неконтролируемо треперене на тялото. При конвулсия мускулите се свиват и отпускат многократно и човек може да загуби съзнание.
- Мисли за самоубийство или опит за самоубийство (могат да засегнат до 1 на 100 души).
- Рабдомиолиза (може да засегне до 1 на 100 души) – представлява разпадане на мускулните влакна, което може да доведе до увреждане на бъбреците. Симптомите на рабдомиолиза са необичаен цвят на урината (оцветена в кафяво), намалено производство на урина, мускулна слабост, болки в мускулите и чувствителност на мускулите.
- Кома (може да засегне до 1 на 100 души) – състояние на безсъзнание със затруднено реагиране или събуждане.
- Анафилактична реакция (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата) – тежка алергична реакция, чиито признаци са внезапно хриптене, затруднено дишане, болка в гърдите, подуване на клепачите, лицето или устните, обрив или сърбеж (особено ако засяга цялото тяло).

Други нежелани реакции

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

Обърканост, замаяност, замъглено виждане, главоболие, бързи движения напред-назад на очите, загуба или увреждане на паметта (забравяне), повръщане, гадене, обща слабост и сънливост.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

Намален апетит, тревожност и влошена тревожност, халюцинации, невъзможност да се заспи или да се остане заспал, възбуда, дезориентация, депресия или влошаване на депресията, нервност, промени в настроението, промени в умственото състояние (патологично мислене, обърканост), параноя, раздразнимост, влошена обърканост, трудности с обучението, паметта или мисленето, липсващи или увредени рефлексии, проблеми с изразяването или разбирането на думи, неясна реч, трудности с говоренето или загуба на способността за говорене, ленивост, нарушени равновесие или координация, чувство за парене, засилено ненормално усещане, понижена степен на съзнанието (неотговарящ или почти в безсъзнание), седиране, трудности в концентрирането, проблеми с обонянието, странен или липсващ вкус, поклащане, изтръпване на крайниците, двойно виждане, зрително нарушение, непоносимост към светлина, тинитус (звънене в ушите), замаяност или световъртеж, примаяване или замаяност при ставане, ниско кръвно налягане, задух, сухота в устата, коремни болки, влошено гадене, диария, запек, потене, сърбеж, мускулна слабост, мускулни спазми, мускулни крампи, болки по мускулите и ставите, затруднено или болезнено уриниране, затруднено започване или контролиране на уринирането, чувство за нервност, припадане, болка или изостряне на болката, умора, чувство за студ, подуване на лицето, краката или ходилата, гръдна болка, промени в химичните показатели на кръвта, умствено увреждане и отслабване на телло.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

Инфекция на кръвта, делириум (бълнуване), психоза (необичайни мисли и възприятия), нарушения на мисленето, ярки сънища, липса на кохерентност (неспособност за разбиране), загуба на съзнание, ступор (липса на реакции/трудна възбудимост), инсулт, енцефалопатия (мозъчно нарушение), агресивност, нарушен сърдечен ритъм, затруднено дишане, лошо храносмилане, обрив, възпаление на мускулите, болка в гърба, мускулни тикове, болка във врата, остра бъбречна недостатъчност, промени в ЕКГ, повишена телесна температура, затруднено ходене.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като

съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Prialt

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената кутия след „Годен до (EXP):”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

Химичната и физичната стабилност при употреба е доказана за 60 дни на 37°C.

От микробиологична гледна точка, ако продуктът се разрежда, той трябва да се прехвърли веднага в инфузионна помпа. Ако не се използва веднага, времето за съхранение и условията преди употребата са отговорност на използващия го и нормално не трябва да са повече от 24 часа на 2 °C – 8 °C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Не използвайте това лекарство, ако забележите каквато и да било промяна на цвета, помътняване или твърди частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Prialt

- Активно вещество: зиконотид.
- Един ml разтвор съдържа 100 микрограма зиконотид (под формата на ацетат).
- Всеки флакон от 1 ml съдържа 100 микрограма; всеки флакон от 2 ml съдържа 200 микрограма; всеки флакон от 5 ml съдържа 500 микрограма.
- Други съставки (помощни вещества): метионин, натриев хлорид, вода за инжекции, хлороводородна киселина и натриев хидроксид.

Как изглежда Prialt и какво съдържа опаковката

Prialt е инфузионен разтвор (инфузия). Разтворът е бистър и безцветен. Prialt се предлага в опаковки, съдържащи единичен флакон от 1 ml, 2 ml или 5 ml. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Германия

Производител:

HWI pharma services GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Хрватска

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

Ирланд

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

Њланд

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

Италија

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

Кýпрос

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

Латвија

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

Романија

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

Словенија

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

Словенска република

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

Суоми/Финланд

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

Свериге

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГТТГ}.

Други източници на информација

Подробна информација за това лекаpство е предоставена на уебсайта на Европeјската агенција по лекаpствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са сýщо линкове към други уебсайтове, кýдето може да се намери информација за редки заболeвания и леченија.

Посочената по-долу информација е предназначена само за медицински специјалисти:

Указанија за употреба и работа

Prialt се предлага како бистýр, безцветен разтвор във флакони за еднократна употреба. Той трябва да се провереја визуално за видими частици и промяна в цвета преди приложениe. Разтворът не трябва да се използва, ако е с променен цвет или мýтен или ако се наблюдават видими частици.

Само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Ако се налага разреждане, Prialt трябва да се разрежда преди употреба асептично с несъдържащ консерванти инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Концентрацията на използвания разтвор в инфузионната помпа не трябва да е по-ниска от 5 µg/ml зиконотид във външна помпа и 25 µg/ml във вътрешна помпа.

Трябва да се използват стриктни асептични процедури по време на приготвянето и работата с инфузионния разтвор и презареждането на помпата. Пациентът и осигуряващите здравните грижи трябва да са запознати с работата с външна и вътрешна инфузионна система и да знаят за необходимостта от предпазване срещу инфекция.

Специални указания за употреба на помпите трябва да бъдат получени от производителя.

Доказано е, че Prialt е химично и физично съвместим с имплантируемата помпа Synchronomed и външната CADD-Micro помпа при нива на концентрациите, показани по-горе. Химичната и физичната стабилност при употреба е доказана за 14 дни на 37°C в помпата Synchronomed, когато помпата не е била използвана преди това за същия лекарствен продукт. Първоначално напълненото количество следователно трябва да се смени след 14 дни.

Prialt е стабилен за 60 дни на 37°C в помпата Synchronomed, използвана преди това за същия лекарствен продукт. Стабилността е доказана за 21 дни на стайна температура в CADD-Micro помпата.

Техническите данни са дадени само за информация и не трябва да ограничават избора на медицинския специалист. За приложение на Prialt трябва да се използват помпи, с обозначение CE, еквивалентни на Synchronomed и CADD-Micro помпата.

Помпите, използвани преди това за приложение на други лекарствени продукти, трябва да се измият три пъти с инжекционен разтвор на натриев хлорид (несъдържащ консерванти) 9 mg/ml (0,9%) преди да бъдат напълнени със зиконотид. Вкарването на въздух в резервоара на помпата или патрона трябва да се сведе до минимум, тъй като кислородът може да разложи зиконотид.

Преди започване на терапията вътрешната помпа трябва да се промие три пъти с 2 ml от разтвора в концентрация 25 µg/ml. Концентрацията на Prialt в неизползвана помпа може да се понижи поради абсорбцията върху повърхностите на устройството и/или разреждане от резидуалното пространство на устройството. Поради това след първата употреба на Prialt резервоарът трябва да се изпразни и да се презарежда след 14 дни. След това помпата трябва да се изпразва и презарежда на всеки 60 дни.