

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prialt 25 mikrogramů/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje ziconotidum 25 µg (ve formě ziconotidi acetatas).

Jedna injekční lahvička o objemu 20 ml obsahuje ziconotidum 500 µg (ve formě ziconotidi acetatas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok (infuze).

Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prialt je indikován k léčbě silné, chronické bolesti u dospělých, kteří vyžadují intratekální (IT) analgezii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie zikonotidem by měla být prováděna pouze lékařem se zkušenostmi s intratekálním (IT) podáváním léčivých přípravků.

Pacienti mají podstoupit neuropsychiatrické vyšetření před a po zahájení intratekální léčby zikonotidem i během ní, a také neprodleně v případě výskytu jakýchkoli známek či příznaků deprese. (viz body 4.3, 4.4, 4.8 a 5.1).

Dávkování

Výchozí dávka

Podávání zikonotidu je třeba zahájit v dávce *max.* 2,4 µg/den a titrovat u každého pacienta individuálně podle analgetické odezvy a nežádoucích účinků.

Titrace dávky

Před každou titrací dávky zhodnoťte požadavky na novou dávku a upravte průtok infuzní pumpy tak, abyste zajistili její podání.

Dávku lze titrovat v přírůstcích po max. 2,4 µg/den až do maximální dávky 21,6 µg/den. Minimální interval mezi zvýšeními dávky je 24 hodin, doporučený interval je z bezpečnostních důvodů 48 hodin či více.

Maximální denní dávka je 21,6 µg/den (0,9 µg/h).

Medián dávky potřebné k odezvě je přibližně 6,0 µg/den, přičemž přibližně 75 % pacientů s odezvou vyžadovalo dávku max. 9,6 µg/den v placebem kontrolovaných klinických studiích. Hlášení z klinické

praxe však naznačují, že pacientům s odezvou může stačit menší denní dávka, přibližně 3,0–4,5 µg/den nebo i méně, čímž lze omezit výskyt závažných nežádoucích účinků.

Dávku intratekálního zikonotidu upravte podle intenzity bolesti, odpovědi pacienta na léčbu a výskytu nežádoucích účinků.

Obecné zvládnání nežádoucích účinků

Je-li to nezbytné, lze pro zvládnutí nežádoucích účinků dávku snížit o jakékoliv množství (včetně zastavení infuze).

Pravidlo k zastavení léčby

Léčbu je třeba zastavit v případě chybějící či nedostatečné účinnosti, která je definována tak, že při maximální tolerované dávce se bolest sníží o méně než 20 %. Poměr přínosu a rizika musí lékař vždy posoudit individuálně.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly prováděny žádné studie. U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba při podávání zikonotidu postupovat opatrně.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly prováděny žádné studie. U pacientů s poruchou funkce jater je třeba při podávání zikonotidu postupovat opatrně.

Starší pacienti (≥ 65 let)

U starších pacientů není třeba dávku přípravku upravovat. Je však třeba vzít v úvahu, že u pacientů ve věku ≥ 65 let je častější výskyt ledvinové či jaterní nedostatečnosti.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost zikonotidu u dětí ve věku 0 až 18 let nebyla stanovena.

Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Intratekální podání.

Zikonotid se musí podávat jako kontinuální infuze intratekálním katetrem za použití externí nebo interně implantované mechanické infuzní pumpy vhodné pro podání přesného objemu infuze. Vzhledem k tomu, že při dlouhodobější katetrizaci v intratekálním prostoru existuje větší riziko meningitidy při použití externího katetrizačního infuzního systému, doporučují se při dlouhodobějším podávání zikonotidu interní systémy (viz bod 4.4). Externí katetrizační systém se má použít, pouze pokud nelze implantovat interní systém.

Je-li nutné podávat nízké dávky zikonotidu, např. na začátku titrace, musí se zikonotid před použitím naředit v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních přísad.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kombinace s IT chemoterapií (viz bod 4.5).

Preexistující psychóza po podávání zikonotidu v anamnéze.

Sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu při užívání zikonotidu v anamnéze (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

Infekce v místě mikroinfuze, nekontrolovaná krvácející diatéza, a obstrukce páteřního kanálu, která narušuje cirkulaci mozkomíšního moku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti mají podstoupit neuropsychiatrické vyšetření před a po zahájení intratekální léčby zikonotidem i během ní, a také neprodleně v případě výskytu jakýchkoli známek či příznaků deprese (viz body 4.3, 4.4 a 4.8).

Ošetřovatelé mají okamžitě kontaktovat lékaře, pokud se u pacienta objeví příznaky potenciálně život ohrožující nežádoucí příhody.

Dlouhodobé používání

Přestože byl zikonotid studován v dlouhodobých, otevřených klinických studiích účinnosti a bezpečnosti, kontrolované studie delší než 3 týdny nebyly prováděny (viz bod 5.1). Možné dlouhodobé lokální toxické účinky na míchu nebyly vyloučeny a preklinická data jsou v tomto ohledu omezená (viz bod 5.3). Proto je třeba při dlouhodobé léčbě zachovávat opatrnost.

Riziko infekce

Podávání léčivých přípravků intratekální (IT) cestou přináší riziko potenciálně závažných infekcí, například meningitidy, které mohou být život ohrožující. Meningitida vyvolaná vniknutím organismů cestou katetru nebo bezděčnou kontaminací infuzního systému je známou komplikací při intratekálním podávání léčivých přípravků, zejména u externích systémů.

Pacienti a lékaři musí sledovat, zdali se neobjeví typické příznaky a známky meningitidy.

Optimální intratekální umístění hrotu katetru nebylo stanoveno. Nižší umístění hrotu katetru, například na lumbální úrovni, může snížit výskyt neurologických nežádoucích účinků souvisejících se zikonotidem. Proto je třeba umístění hrotu katetru pečlivě zvážit, aby byl možný adekvátní přístup ke spinálním nociceptivním segmentům při minimalizaci koncentrací léčivého přípravku na cerebrálních úrovních.

Celkovou chemoterapii a IT zikonotid dostával pouze malý počet pacientů. U pacientů s celkovou chemoterapií je třeba při podávání zikonotidu postupovat opatrně (viz bod 4.5).

Elevace kreatinínázy

Elevace kreatinínázy, které jsou obvykle asymptomatické, jsou běžné mezi pacienty používajícími zikonotid intratekálně. Progresivní elevace kreatinínázy je méně častá. Nicméně se doporučuje sledování kreatinínázy. V případě progresivní elevace nebo klinicky významné elevace v souvislosti s klinickými příznaky myopatie a rabdomyolýzy je třeba zvážit přerušování podávání zikonotidu.

Hypersenzitivní reakce

Během klinických studií nebyly pozorovány hypersenzitivní reakce, ani anafylaxe, a imunogenicita zikonotidu podávaného IT cestou se zdá být nízká. Nicméně nelze vyloučit potenciální závažné alergické reakce a byla zachycena spontánní hlášení anafylaktických reakcí.

Kognitivní a neuropsychiatrické nežádoucí účinky

Kognitivní a neuropsychiatrické nežádoucí účinky, zejména zmatenost, jsou u pacientů léčených zikonotidem běžné. Kognitivní porucha se v typických případech objevuje po několika týdnech léčby. U pacientů léčených zikonotidem byly hlášeny epizody akutních psychiatrických poruch, například halucinace, paranoidní reakce, hostilita, agresivita, delirium, psychóza a manické reakce. Dávka zikonotidu se musí snížit či používání přerušit, jestliže se rozvinou známky či příznaky kognitivní

poruchy nebo neuropsychiatrických nežádoucích účinků, ale je třeba vzít v úvahu i další příčiny přispívající k tomuto vývoji. Kognitivní účinky zikonotidu jsou obvykle reverzibilní během 1 až 4 týdnů po přerušení podávání léčivého přípravku, ale v některých případech mohou přetrvávat. Doporučuje se, aby před zahájením a po zahájení intratekálního podávání zikonotidu pacienti absolvovali neuropsychiatrické vyšetření.

U pacientů se silnou chronickou bolestí dochází k vyšší incidenci sebevražd a pokusů o sebevraždu než u celkové populace. Zikonotid může způsobovat či zhoršovat depresi u citlivých pacientů. U pacientů s anamnézou sebevražedného jednání před zahájením léčby je vyšší riziko suicidálních myšlenek nebo suicidálního chování, a je proto třeba zajistit pečlivou monitoraci během léčby. Pacienty (a jejich ošetřující osoby) je třeba poučit, aby v případě výskytu sebevražedných myšlenek či chování vyhledali lékařskou pomoc. Pacientům, kteří se při léčbě zikonotidem v minulosti pokusili o sebevraždu, nemá být tato látka už podávána. Zikonotid je u pacientů, kteří se při léčbě zikonotidem v minulosti pokusili o sebevraždu nebo měli suicidální myšlenky, kontraindikován (bod 4.3).

Deprese centrálního nervového systému (CNS)

Při používání zikonotidu pacienti trpěli sníženými úrovněmi vědomí. Pacient obvykle zůstává při vědomí a dýchání není potlačeno. Tato příhoda může po určité době zcela zmizet, ale je nutno zikonotid vysadit, dokud se příhoda nevyřeší. Opětné podávání zikonotidu se u těchto pacientů nedoporučuje. Vysazení konkomitantních léčivých přípravků s tlumivým účinkem na CNS se musí rovněž zvážit, protože mohou přispívat ke snížené úrovni vzrušivosti.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie specifických klinických interakcí léčivého přípravku nebyly se zikonotidem prováděny. Ovšem nízké koncentrace zikonotidu v plazmě, metabolismus ze strany všudypřítomných peptidáz a poměrně nízká vazba na plazmatické proteiny (viz bod 5.2) způsobují, že je nepravděpodobná interakce na metabolickém základě nebo interakce typu vytěsňování z plazmatických proteinů mezi zikonotidem a jinými léčivými přípravky.

O interakci mezi IT chemoterapií a IT zikonotidu nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Zikonotid je kontraindikován v kombinaci s IT chemoterapií (viz bod 4.3).

Celkovou chemoterapii a IT zikonotid dostával pouze malý počet pacientů. U pacientů s celkovou chemoterapií je třeba při podávání zikonotidu postupovat opatrně (viz bod 4.4).

Neočekává se, že léčivé přípravky, které nepříznivě ovlivňují specifické peptidázy/proteázy, budou mít vliv na expozici zikonotidu v plazmě. Na základě velmi omezených klinických výzkumů se ukazuje, že ani inhibitory angiotensin konvertujících enzymů (např. benazepril, lisinopril a moexipril) a inhibitory HIV-proteázy (např. ritonaviru, saquinavir, indinavir) nemají běžně zřejmý účinek na expozici zikonotidu v plazmě.

Zikonotid neinteraguje s receptory opiátů. Pokud dojde k přerušení podávání opiátů při zahájení léčby zikonotidem, vysazení opiátů by mělo být postupné. U pacientů, u kterých je léčba IT opiáty vysazována, je třeba dávku opiátů podávaných IT infuzí postupně snižovat v průběhu několika týdnů a nahradit ji farmakologicky ekvivalentní dávkou opiátů podávaných perorálně. Přidávání IT zikonotidu ke stabilním dávkám IT morfinu (viz bod 5.1) je možné, ale vyžaduje to zvláštní pozornost, protože ve Studii 202 byla pozorována vysoká míra neuropsychiatrických nežádoucích účinků (zmatenost/abnormální myšlení, paranoidní reakce a halucinace a abnormální chůze), kdy některé z nich byly závažné, přestože šlo o nízké dávky zikonotidu. Při přidávání IT zikonotidu do IT morfinu bylo rovněž pozorováno zvracení a anorexie a periferní edém. Přídavek IT morfinu ke stabilním dávkám IT zikonotidu je snášen lépe (byl udáván pruritus) (viz bod 5.1).

Byl pozorován zvýšený výskyt somnolence při konkomitantním podávání zikonotidu se systémovým baklofenem, klonidinem, bupivakainem nebo propofolem, prozatím se tedy jejich souběžné používání nedoporučuje.

O konkomitantním použití částečných agonistů opioidů (např. buprenorfin) se zikonotidem nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání zikonotidu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání zikonotidu v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, se nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se zikonotid/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Prialt.

Fertilita

U lidí nebyly provedeny žádné specifické studie se zikonotidem pro zhodnocení jeho účinků na fertilitu. Ve studii samčí a samičí fertility u potkanů nebyly u samců zaznamenány žádné účinky na fertilitu, zatímco u samic bylo pozorováno zmenšení žlutých tělísek. U samic byla sledována implantační místa a počty živých embryí (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Prialt má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Zikonotid může způsobovat zmatenost, somnolenci a další neurologické nežádoucí účinky, proto se pacienti musí upozornit, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, budou-li účinky ovlivněni.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost zikonotidu podávaného jako kontinuální intratekální infuze byla hodnocena u více než 1 400 pacientů účastnících se klinických studií zaměřených na akutní a chronickou bolest. Doba léčby se pohybovala od jednohodinové bolusové infuze po kontinuální používání po více než 6 let. Střední doba expozice byla 43 dnů. Rychlost dávkování infuze se pohybovala od 0,03 - 912 µg/den se střední koncovou rychlostí dávkování 7,2 µg/den.

V klinických studiích 88 % pacientů trpělo nežádoucími účinky. Nejčastějšími nežádoucími účinky v dlouhodobých klinických studiích byly závratě (42 %), nauzea (30 %) nystagmus (23 %), stav zmatenosti (25 %), abnormální způsob chůze (16 %), zhoršení paměti (13 %), zastřené vidění (14 %), bolesti hlavy (12 %), astenie (13 %), zvracení (11 %) a somnolence (10 %). Většina nežádoucích účinků byla mírně až středně závažná a během doby odezněla.

Tabulka se seznamem nežádoucích účinků

Pokud není uvedeno jinak, je v tabulce uvedena míra výskytu nežádoucích účinků zjištěná v intratekálních klinických studiích se zikonotidem (krátkodobá a dlouhodobá expozice). V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající četnosti výskytu.

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Infekce a infestace			sepsy, meningitida	
Poruchy imunitního systému				anafylaktická reakce ^a
Poruchy metabolismu a výživy		snížená chuť k jídlu, anorexie		
Psychiatrické poruchy	stav zmatenosti	anxieta, sluchové halucinace, insomnie, agitovanost, dezorientace, halucinace, vizuální halucinace, deprese, paranoia, podrážděnost, zhoršení deprese, nervozita, náchylnost k afektu, změny duševního stavu, zhoršení anxiety, zhoršení zmatenosti	delirium, psychotická porucha, sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu, blokáda myšlení, abnormální sny, agresivita	
Poruchy nervového systému	závratě, nystagmus, poruchy paměti, bolest hlavy, somnolence	dysartrie, amnézie, dysgeuzie, třes, porucha rovnováhy, ataxie, afázie, pocit pálení, sedace, parestézie, hypestézie, porucha pozornosti, porucha řeči, areflexie, abnormální koordinace, posturální závratě, kognitivní porucha,	inkoherece myšlení, ztráta vědomí, kóma, stupor, konvulze, cévní mozková příhoda, encefalopatie	

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
		hyperestézie, hyporeflexie, ageuzie, snížená úroveň vědomí, dysestézie, parosmie, mentální porucha		
Poruchy oka	rozmazané vidění	diplopie, vizuální porucha, fotofobie		
Poruchy ucha a labyrintu		závrať, tinitus		
Srdeční poruchy			atriální fibrilace	
Cévní poruchy		ortostatická hypotenze, hypotenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		dyspnoe	respirační obtíže	
Gastrointestinální poruchy	nauzea, zvracení	průjem, sucho v ústech, zácpa, zhoršení pocitu na zvracení, bolest v epigastriu	dyspepsie	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		svědění, zvýšené pocení	vyrážka	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		bolest končetin, myalgie, svalové spasmy, svalové křeče, svalová slabost, artralgie, periferní otoky	rhabdomyolýza, myozitida, bolest zad, záškuby svalů, bolest krku	
Poruchy ledvin a močových cest		retence moči, opoždění startu močení (hesitace), dysurie, inkontinence moči	akutní selhání ledvin	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	abnormální způsob chůze, astenie	únava, pyrexie, letargie, periferní edém, ztuhlost, pády, bolesti na hrudi, pocit chladu, bolest, pocit nervozity, zhoršení bolesti	obtíže při chůzi	
Vyšetření		zvýšení kreatinfosfokináz y v krvi, snížení tělesné hmotnosti	abnormální EKG, zvýšení aspartát-aminotransferázy, zvýšení svalové	

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
			kreatinfosfokináz y v krvi, zvýšená tělesná teplota	

a. Ze spontánních hlášení

Popis vybraných nežádoucích účinků

Meningitida

Podávání léčivých přípravků intratekální cestou s sebou nese potenciální riziko závažných infekcí, jako je meningitida, které mohou mít život ohrožující charakter. Pacienti a lékaři musí sledovat, zdali se neobjeví typické příznaky a známky meningitidy (viz bod 4.4).

Zvýšení hladin kreatinfosfokinázy

Zvýšení hladin kreatinfosfokinázy bylo obvykle asymptomatické. Doporučuje se sledování hladiny kreatinfosfokinázy. V případě progresivního nebo výrazného zvýšení hladin kreatinfosfokinázy v souvislosti s klinickými příznaky myopatie a rabdomyolýzy je třeba zvážit přerušování podávání zikonotidu (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky na CNS

U pacientů léčených zikonotidem se často vyskytují kognitivní a neuropsychiatrické nežádoucí účinky. Kognitivní porucha se obvykle objevuje po několika týdnech léčby. U pacientů léčených zikonotidem byly hlášeny epizody akutních psychiatrických poruch, například halucinace, paranoidní reakce, hostilita, agresivita, delirium, psychóza a manické reakce. Dávka zikonotidu se musí snížit či používání přerušit, jestliže se rozvinou známky či příznaky kognitivní poruchy nebo neuropsychiatrických nežádoucích účinků, ale je třeba vzít v úvahu i další příčiny přispívající k tomuto vývoji. Kognitivní účinky zikonotidu jsou obvykle reverzibilní během 1 až 4 týdnů po přerušování podávání léčivého přípravku, ale v některých případech mohou přetrvávat.

Dostupné údaje nevyklučují možnost zvýšeného rizika sebevraždy při použití zikonotidu. Prialt je kontraindikován u pacientů, kteří se při léčbě zikonotidem v minulosti pokusili o sebevraždu nebo měli suicidální myšlenky (bod 4.3). Doporučuje se, aby pacienti podstoupili neuropsychiatrické vyšetření před a po zahájení intratekální léčby zikonotidem (viz body 4.2 a 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

Ve studiích s intravenózní infuzí dostávali dobrovolníci – muži zikonotid v dávkách až 70 000 µg/denně, což je 3200násobek maximální doporučené denní intratekální infuzní dávky. Téměř u všech subjektů, kteří dostávali vysoké intravenózní dávky zikonotidu, byla pozorována posturální hypotenze.

Maximální doporučená intratekální dávka je 21,6 µg/den. Maximální plánovaná intratekální dávka zikonotidu v klinických studiích byla 912 µg/den po titraci směrem vzhůru v průběhu 7 dnů.

Příznaky

V jedné klinické studii došlo u pacienta mužského pohlaví s nádorem k náhodnému předávkování IT zikonotidem v dávce 744 µg v průběhu 24 hodin (31 µg/hod) a poté, kdy došlo ke snížení hodnocení na Vizuální analogové stupnici intenzity bolesti (VASPI) z 82 na 2,5 mm, léčba pokračovala plánovanou dávkou. U některých pacientů, kteří obdrželi intratekální dávky vyšší, než je maximální doporučená dávka, byly pozorovány nadměrné farmakologické účinky, např. ataxie, nystagmus, závratě, stupor, snížená hladina vědomí, svalové spazmy, stav zmatenosti, sedace, hypotenze, afázie, porucha řeči, nauzea a zvracení. Neobjevila se žádná známka respirační deprese. Většina sledovaných pacientů se zotavila během 24 hodin po vysazení léčivého přípravku.

Opatření

Všeobecné léčivé podpůrné přípravky je třeba podat pacientům, u nichž došlo k předávkování, dokud se neodstraní nadměrné farmakologické účinky léčivého přípravku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika, jiná analgetika a antipyretika, ATC kód: N02BG08

Mechanismus účinku

Zikonotid je syntetickým analogem ω -konopeptidu MVIIA, který se nachází v jedu mořských plžů *Conus magus*. Je to blokátor N-typu kalciového kanálu (NCCB). NCC regulují uvolňování neurotransmiterů ve specifických neuronálních populacích odpovídajících za spinální zpracování bolesti. Při vazbě na tyto neuronální NCC zikonotid inhibuje kalciový proud citlivý na napětí vedoucí do primárních nociceptivních aferentních zakončení v superficiální vrstvě dorsálního míšního rohu. Tak se v dalším kroku inhibuje uvolňování neurotransmiterů (včetně substance P), a tím spinální signalizace bolesti.

Farmakodynamické účinky

Ačkoliv byly pozorovány statisticky signifikantní vztahy a přiměřená korelace mezi expozicí (AUC, C_{max}) mozkomíšního moku (CSF) a stupněm klinické odezvy po 1 hodině IT podávání, dosud nebyl odhalen žádný dobře definovaný vztah mezi dávkou, koncentrací a odezvou. Mnoho pacientů s odezvou dosáhlo téměř maximální analgezie během několika hodin podávání vhodné dávky. Avšak maximální účinky se mohou u některých pacientů opozdit. Vzhledem ke vzniku analgezie a nežádoucích účinků při podobných dávkách je doporučený minimální interval mezi zvýšeními dávky 24 hodin, optimální doporučený interval je z bezpečnostních důvodů 48 hodin či více. Je-li to nezbytné, lze pro zvládnutí nežádoucích účinků dávku snížit o jakékoliv množství (včetně zastavení infuze).

Ukazuje se, že nežádoucí účinky nervového systému, zejména závratě, nauzea a abnormální způsob chůze korelují s expozicí CSF, ačkoliv definitivní vztah nebyl stanoven.

K nízké expozici plazmy dochází během IT infuze vzhledem k nízkým doporučeným rychlostem IT infuze a relativně rychlé clearanci plazmy (viz bod 5.2). Proto by farmakologické účinky týkající se systémové expozice měly být minimální.

Medián dávky potřebné k odezvě je přibližně 6,0 µg/den, přičemž přibližně 75 % pacientů s odezvou vyžadovalo dávku \leq 9,6 µg/den v placebem kontrolovaných klinických studiích. Hlášení z klinické praxe však naznačují, že pacientům s odezvou může stačit menší dávka, přibližně 3,0–4,5 µg/den nebo i méně, čímž lze omezit výskyt závažných nežádoucích účinků.

K minimalizaci výskytu závažných nežádoucích účinků se doporučuje zahájit léčbu nízkou dávkou a dávku titrovat pomalu, a vždy s ohledem na úzké terapeutické okno. Doporučuje se maximální dávka 21,6 µg/den.

Ovšem v klinických studiích bylo zjištěno, že pacienti, kteří tolerují dávky 21,6 µg/den po pomalé titraci během 3 až 4 týdnů všeobecně tolerují vyšší dávky až do 48,0 µg/denně.

Neexistuje důkaz o vzniku farmakologické tolerance na zikonotid u pacientů. Nicméně s ohledem na omezené údaje nelze vyloučit rozvoj tolerance. Jestliže požadovaná dávka zikonotidu kontinuálně roste a nedochází k zjevnému přínosu či zvýšení nežádoucího účinku, je nutné prošetřit průchodnost intratekálního katetru.

V omezeném počtu studií dostupných v literatuře se zkoumaly alternativní dávkovací režimy včetně zahájení léčby nižšími dávkami zikonotidu a podávání bolusů.

Studie zabývající se podáváním bolusů naznačují, že podávání bolusů může být užitečné při identifikaci pacientů, kteří mohou mít prospěch z dlouhodobého používání zikonotidu. Při podávání bolusu se však může objevit více nežádoucích účinků než při podávání nepřetržité infuze.

Tyto studie naznačují, že alternativní způsoby podávání zikonotidu mohou být možné, vzhledem k omezeným počtům pacientů jsou však tyto výsledky neprůkazné a v současné době nejsou dostatečné důkazy, na jejichž základě by bylo možné učinit konečná doporučení pro takové alternativní dávkovací režimy.

Klinická účinnost a bezpečnost

Byly provedeny tři placebem kontrolované klinické studie intratekálně podávaného zikonotidu.

Dvě krátkodobé studie, a to studie 95-001 (maligní bolest) a 96-002 (nemaligní bolest) zahrnující 366 pacientů prokázaly účinnost intratekálně podávaného zikonotidu v případě silné chronické bolesti s využitím procentuální změny na Vizuelní analogové stupnici intenzity bolesti (VASPI), jakožto primárního ukazatele účinnosti. Tyto studie byly krátkodobé v trvání 5 a 6 dnů a používaly rychlejší eskalaci dávky a vyšší dávky, než je doporučeno v bodě 4.2.

Výsledky účinnosti ze studie 95-001 (maligní a nemaligní bolest, Staats et al. 2004)

Parametr	Výchozí zařazení v léčbě		p-hodnota
	Zikonotid (n = 71)	Placebo (n = 40)	
Průměrné skóre VASPI ve výchozím stavu v mm (SD)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	–
Průměrné skóre VASPI na konci výchozí titrace v mm (SD)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	–
% zlepšení skóre VASPI na konci výchozí titrace (SD)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Osoba s odezvou ^a n (%)	34 (47,9 %)	7 (17,5 %)	0,001
Výchozí dávka zikonotidu	9,6 µg/den (0,4 µg/h)		
Frekvence titrace	každých 12 h		
Upravená ^b výchozí dávka	2,4 µg/d (0,1 µg/h) nebo méně		
Upravená ^b frekvence titrace	jednou za 24 hodin až do dosažení max. dávky nebo analgezie		
Dávka na konci titrace (µg/h)			
Průměr	0,91		
Medián	0,60		
Rozmezí	0,074 - 9,36		

^aOsoby s odezvou byly definovány jako pacienti, kteří 1) vykazovali pokles $\geq 30\%$ skóre VASPI ve srovnání s výchozím stavem; 2) užívali stabilní či klesající konkomitantní opioidní analgetika a 3) měli nezměněný typ opiátu od předinfuzního podávání, pokud užívali opiáty.

^bÚpravy protokolu ke zlepšení tolerance byly nezbytné po zjištění vysokého počtu neurologických nežádoucích účinků a vysoké míry ukončení léčby. Nežádoucí účinky byly reverzibilní a jejich incidence klesala se snižováním výchozí dávky a s klesající frekvencí titrace.

Délka studie: Pět dní

SD-směrodatná odchylka.

Výsledky účinnosti ze studie 96-002 (nemaligní bolest; Wallace et al. 2006)

Parametr	Výchozí zařazení v léčbě		p-hodnota												
	Zikonotid (n = 169) ^b	Placebo (n = 86)													
Průměrné skóre VASPI ve výchozím stavu v mm (SD)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	–												
Průměrné skóre VASPI na konci výchozí titrace v mm (SD)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	–												
% zlepšení skóre VASPI na konci výchozí titrace (SD)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001												
Osoba s odezvou ^a n (%)	57 (33,7 %)	11 (12,8 %)	< 0,001												
Výchozí dávka zikonotidu	9,6 µg/den (0,4 µg/h)														
Frekvence titrace	jednou za 24 hodin až do dosažení analgezie, maximální dávky nebo vzniku nežádoucích účinků														
Doba titrace (h) a dávka (µg/h)	<table border="0"> <tr><td>0–24</td><td>0,4</td></tr> <tr><td>24–48</td><td>0,9</td></tr> <tr><td>48–72</td><td>1,8</td></tr> <tr><td>72–96</td><td>3,4</td></tr> <tr><td>96–120</td><td>5,3</td></tr> <tr><td>120–144</td><td>7,0</td></tr> </table>		0–24	0,4	24–48	0,9	48–72	1,8	72–96	3,4	96–120	5,3	120–144	7,0	
0–24	0,4														
24–48	0,9														
48–72	1,8														
72–96	3,4														
96–120	5,3														
120–144	7,0														
Revidovaná ^c výchozí dávka	2,4 µg/den (0,1 µg/h)														
Revidovaná ^b frekvence titrace	jednou za 24 hodin až do dosažení maximální dávky nebo analgezie														
Revidovaná ^c doba titrace (h) a dávka (µg/h)	<table border="0"> <tr><td>0–24</td><td>0,1</td></tr> <tr><td>24–48</td><td>0,2</td></tr> <tr><td>48–72</td><td>0,3</td></tr> <tr><td>72–96</td><td>0,6</td></tr> <tr><td>96–120</td><td>1,2</td></tr> <tr><td>120–144</td><td>2,4</td></tr> </table>		0–24	0,1	24–48	0,2	48–72	0,3	72–96	0,6	96–120	1,2	120–144	2,4	
0–24	0,1														
24–48	0,2														
48–72	0,3														
72–96	0,6														
96–120	1,2														
120–144	2,4														
Dávka na konci titrace (µg/h)															
Průměr	1,02														
Medián	0,50														
Rozmezí	0,019 - 9,60														

^aOsoby s odezvou byly definovány jako pacienti, kteří 1) vykazovali pokles $\geq 30\%$ skóre VASPI ve srovnání s výchozím stavem; 2) užívali stabilní či klesající konkomitantní opioidní analgetika a 3) měli nezměněný typ opiátu od předinfuzního podávání, pokud užívali opiáty.

^b 164 pacientů poskytlo hodnocení VASPI pro zikonotid na konci titrace.

^c Úpravy protokolu ke zlepšení tolerance byly nezbytné vzhledem ke vzniku nežádoucích účinků při vysokých dávkách.

Délka studie: Šest dní, plus dalších pět dní ambulantní udržovací léčby u pacientů s odezvou na zikonotid

SD-směrodatná odchylka.

Etiologie bolesti ve studiích 95-001 (maligní bolest) a 96-002 (nemaligní bolest) byla různá a zahrnovala bolest kostí (n=38) většinou kvůli kostním metastázám (n=34), myelopatii (n=38), kdy polovina z těchto případů uváděla poranění míchy s paralýzou (n=19), dále pak neuropatii (n=79), radikulopatii (n=24), bolest páteře (n=91) většinou kvůli neúspěšnému chirurgickému výkonu na zádech (n=82) a další typy etiologie (n=82). Někteří pacienti trpěli více než jednou příčinou bolesti. Účinnost intratekálně podávaného zikonotidu byla zjevná u všech skupin.

Studie 301 (n=220) trvala déle (21 dnů), zahrnovala opatrnou titraci směrem nahoru a nižší dávky intratekálně podávaného zikonotidu a byla do ní zařazena nejodolnější populace pacientů sledovaných

ve třech studiích. Všichni pacienti ve studii 301 neúspěšně podstoupili IT terapii kombinací analgetik a jejich lékaři se domnívali, že 97 % pacientů bylo rezistentních vůči současným způsobům léčby. Většina trpěla bolestí páteře (n=134), zejména po neúspěšném chirurgickém výkonu na zádech (n=110), menší část trpěla neuropatií (n=36). Pouze pět mělo maligní bolest. Primárním cílovým parametrem byla procentuální změna skóre VASPI. Účinnost intratekálně podávaného zikonotidu byla nižší než u předchozích dvou krátkodobých studií. Nižší byla i frekvence a závažnost nežádoucích účinků, zejména v důsledku nižší výchozí dávky 2,4 µg/den (0,1 µg/h). Titrace byla povolena po minimálně 24 hodinách, a přírůstky dávky byly omezeny na 1,2–2,4 µg/den.

Výsledky účinnosti ze studie 301 (refrakterní bolest; Rauck et al. 2006)

Parametr	Výchozí zařazení v léčbě		p-hodnota
	Zikonotid (n = 112)	Placebo (n = 108)	
Průměrné skóre VASPI ve výchozím stavu v mm (SD)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Průměrné skóre VASPI na konci výchozí titrace v mm (SD)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	-
% zlepšení skóre VASPI skóre na konci výchozí titrace (SD)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Osoba s odezvou ^a n (%)	18 (16,1 %)	13 (12,0 %)	0,390
Výchozí dávka zikonotidu	2,4 µg/d (0,1 µg/h)		
Frekvence titrace	min. 24 h		
Titrační dávka	omezena na 1,2–2,4 µg/d (0,05–0,10 µg/h)		
Dávka na konci titrace (µg/h)			
Průměr	0,29		
Medián	0,25		
Rozmezí	0,0–0,80		

^a Osoby s odezvou byly definovány jako ty, které vykázaly pokles ≥ 30 % v skóre VASPI při porovnání s výchozím stavem.

Délka studie: 21 dní

SD-směrodatná odchylka.

Zkušební po uvedení na trh

Od schválení registrace byly o dlouhodobé léčbě bolesti pomocí monoterapie zikonotidem publikovány údaje z praxe od <100 pacientů. U pacientů s odezvou na výchozí dávku (přibližně 50 % pacientů) vedlo bezpečné a účinné používání zikonotidu s nízkou výchozí dávkou, nízkými titračními dávkami a delšími titračními intervaly k úlevě od bolesti s lepším bezpečnostním profilem než při vysoké výchozí dávce a rychlé titraci.

Kombinační studie s IT morfinem

Klinické studie 201 a 202 ukazují, že kombinace IT zikonotidu a IT morfinu mohou trvale efektivně omezovat bolest a snižovat systémové používání opioidů u pacientů, jejichž bolest není odpovídajícím způsobem kontrolována pomocí maximální tolerované dávky IT zikonotidu (medián 8,7 µg/den, průměr 25,7 µg/den – studie 201) nebo IT morfinem (studie 202) samotným. Při přidání IT zikonotidu ke stabilním dávkám IT morfinu stejně jako při zahájení monoterapie IT zikonotidem může dojít k projevům psychotických nežádoucích účinků (např. halucinace, paranoidní reakce) nebo k přerušení kvůli zvýšeným nežádoucím účinkům (viz bod 4.5).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika zikonotidu v CSF byla studována po jednodinových IT infuzích 1 až 10 µg zikonotidu u pacientů s chronickou bolestí. Byla rovněž studována farmakokinetika v plazmě po intravenózních dávkách (0,3 až 10 µg/kg/24 hodin). IT a intravenózní farmakokinetické údaje jsou shrnuty níže.

Farmakokinetika zikonotidu v CSF a plazmě [průměr ± SD (medián)]

Cesta podání	Fluidní matrix	Počet pacientů	CL (ml/min)	Vd (ml)	t _{1/2} (h)
Intratekální	CSF	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
Intravenózní	Plazma	21	270 ± 44 (260)	30 460 ± 6 366 (29,320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

CL = clearance; Vd = distribuční objem; t_{1/2} = poločas

Absorpce

Po jednodinovém IT podávání (1–10 µg) byly hodnoty proměnlivé a na dávce závislé, jak kumulativní expozice (AUC; rozsah: 83,6 - 608 ng/h/ml), tak špičková expozice (C_{max}, rozsah: 16,4 - 132 ng/ml), ale byly pouze přibližně přímo úměrné dávce. Plazmatické koncentrace po kontinuální IT infuzi (≥ 48 h) (≤ 21,6 µg/den) se zdají být relativně nízké a obvykle nedetekovatelné (tj. asi 80 % vzorků plazmy odebraných od pacientů s bolestí neobsahuje žádný kvantifikovatelný léčivý přípravek; < 0,04 ng/ml). Nebyla pozorována žádná akumulace zikonotidu v plazmě po dlouhodobém IT podávání (až po 9 měsíců).

Distribuce

Střední distribuční objem zikonotidu v CSF (Vd; 99 ml) je v rozmezí od míšního objemu CSF (přibližně 75 ml) a celkového objemu CSF (přibližně 130 ml). Zdá se, že se zikonotid distribuuje hlavně v CSF, dokud není převeden do systémové cirkulace. Po proniknutí do systémové cirkulace se zdá, že je zikonotid extenzivně distribuován, na základě plazmatického distribučního objemu přibližně 30 l, a pouze asi 53 % je vázáno (nespecificky) na proteiny lidské plazmy.

Biotransformace

Zikonotid je peptid obsahující 25 v přírodě se vyskytujících aminokyselin L konfigurace a nezdá se, že by byl znatelně metabolizován v CSF. Po průchodu do systémové cirkulace se očekává, že zikonotid bude primárně náchylný k proteolytickému štěpení různými peptidázami či proteázami přítomnými ve většině orgánů (např. ledviny, játra, plíce, svaly atd.), a tak bude degradován na fragmenty peptidů a individuální stavební složky volných aminokyselin. Očekává se, že vzniklé volné aminokyseliny budou pohlceny buněčnými přenosovými systémy a budou buď podrobeny normálnímu intermediárnímu metabolismu nebo použity jako substráty pro stavební biosyntetické procesy. Vzhledem k širokému rozšíření těchto peptidáz se neočekává, že by zhoršená funkce jater či ledvin nepříznivě ovlivňovala systémovou clearanci zikonotidu. Biologická aktivita různých očekávaných produktů proteolytické degradace nebyla hodnocena. Je nepravděpodobné, že produkty degradace zikonotidu budou mít významnou biologickou aktivitu, protože se zjistilo, že peptidy tvořící individuální struktury peptidových smyček mají vazebné afinity ke kalciovým kanálům N-typu citlivým na napětí, které jsou o několik řádů nižší než afinita mateřské sloučeniny (zikonotidu).

Eliminace

Průměrná CL zikonotidu (0,38 ml/min) se blíží rychlosti přeměny CSF u dospělého člověka (0,3 - 0,4 ml/min). Navíc se zdá, že je zikonotid hlavně odbouráván z CSF (průměrný t_{1/2} = 4,6 h) hromadným tokem CSF z CNS přes villi arachnoidales s následným přenosem do systémové cirkulace. Vzhledem k jak nízké rychlosti IT infuze, tak relativně rychlé plazmové clearance lze po IT podání pozorovat velmi nízké koncentrace zikonotidu v cirkulující plazmě. Průměrný eliminační poločas (t_{1/2}) je 1,3 hodiny. Zikonotid je peptid s relativně malou molekulovou hmotností (MW = 2 639) a je filtrován ledvinovými glomeruly, ale po intravenózní infuzi se v lidské moči objevuje

pouze minimální množství zikonotidu (< 1 %). Je to způsobeno tím, že téměř veškerá filtrovaná léčivá látka rychle podléhá endocytóze a je nakonec transportována zpět do systémového oběhu.

Porucha funkce ledvin a jater

Nebyly provedeny žádné formální studie hodnotící dopad dysfunkce ledvin nebo jater. Nicméně vzhledem k přítomnosti peptidáz v různých tělních orgánech se nepředpokládá, že by měla dysfunkce ledvin nebo jater výrazný vliv na systémovou expozici zikonotidu.

Jiné zvláštní populace

Přestože jsou k dispozici pouze omezené údaje, neexistuje žádný zřejmý vliv rasy, výšky, hmotnosti, pohlaví či věku na expozici CSF zikonotidu po IT podání.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

Ve studiích subchronické kontinuální intratekální infuze u potkanů a psů byly pozorovány účinky na chování při dávkách \geq 8násobku maximální doporučené dávky pro klinickou intratekální infuzi 21,6 $\mu\text{g}/\text{den}$ (na základě mg/kg). Tyto účinky byly definovány nadměrným farmakologickým působením zikonotidu a ne neurotoxickými lézemi či toxicitou pro cílové orgány. Pozorování zahrnovala tranzientní a reverzibilní neurologické účinky zahrnující třesavku, nekoordinované pohyby a hyper či hypoaktivitu.

Dlouhodobé důsledky pro neuronální funkci kontinuální blokády kalciového kanálu N-typu nebyly u experimentálních zvířat prokázány. Změny v neurologickém přenosu vzruchů nebyly u experimentálních zvířat studovány. Zikonotid nevyvolával bakteriální genovou mutaci a nebyl genotoxický. Chronické studie na zvířatech, které by hodnotily karcinogenní potenciál zikonotidu, nebyly provedeny. Nicméně zikonotid nevyvolával buněčnou transformaci u embryonálních esejů křečka syrského (SHE) *in vitro*, nezvyšoval buněčnou proliferaci (tvorba pre-neoplastických lézí) a ani nenavozoval apoptózu po subchronické intratekální expozici u psů.

Ve studiích fertility se u potkanů neobjevovaly žádné účinky u samců, zatímco u samic bylo pozorováno zmenšení corpora lutea. U samic byla sledována implantační místa a počty živých embryí. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na reprodukci u samic a postnatální vývoj u potkanů u celkových expozic až v 2300násobku humánních expozic v maximální doporučené intratekální dávce.

Zikonotid nebyl u potkanů a králíků teratogenní při expozicích 100krát větších než koncentrace v lidské plazmě.

Tyto výsledky neindikují signifikantní riziko pro člověka vzhledem k relativně vysokým systémovým expozicím potřebným k vyvolání těchto účinků u potkanů a králíků.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Methionin
Chlorid sodný
Voda na injekci
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH).

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

Doba použitelnosti po otevření (naředěný přípravek)

Chemická a fyzikální stabilita před použitím byla prokázána po dobu 60 dnů při teplotě 37 °C.

Z mikrobiologického hlediska je přípravek nutno okamžitě po naředění převést do infuzní pumpy. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička ze skla typu I se zátkou z butylkaučuku s fluorovaným polymerem.

Jedna injekční lahvička obsahuje 20 ml infuzního roztoku.

Jedna injekční lahvička v krabici.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Když je zapotřebí naředění, Prialt se musí před použitím ředit asepticky injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) bez konzervačních přísad. Koncentrace použitého roztoku v infuzní pumpě nesmí být nižší než 5 µg/ml zikonotidu v externím pumpě a 25 µg/ml v interní pumpě.

Během přípravy roztoku a zacházení s ním a při doplňování pumpy se musí dodržovat přísně aseptické postupy. Pacient a poskytovatelé zdravotní péče se musí seznámit s manipulací s externími nebo interními infuzními systémy a uvědomovat si potřebu ochrany proti infekci.

Od výrobce se musí získat konkrétní pokyny pro používání pump.

Ukázalo se, že Prialt je chemicky a fyzikálně kompatibilní s implantabilní pumpou Synchroned a externí pumpou CADD-Micro při shora uvedených úrovních koncentrací. Chemická a fyzikální stabilita před použitím byla prokázána po dobu 14 dnů při teplotě 37 °C u pumpy Synchroned, kdy pumpa nebyla předtím vystavena působení léčivého přípravku. Počáteční náplň se proto musí vyměnit po 14 dnech.

Prialt byl stabilní po 60 dnů při 37 °C v pumpě Synchroned dříve vystavené působení léčivého přípravku. U pumpy CADD-Micro byla stabilita prokázána pro 21 dnů při pokojové teplotě.

Technické údaje slouží pouze pro informaci a nemají omezit volbu poskytovatele zdravotní péče. Pro dávkování přípravku Prialt se musí používat pumpy označené CE, které jsou ekvivalentní pumpě Synchroned a CADD-Micro.

Pumpy používané dříve k dávkování jiných léčivých přípravků se musí před naplněním Prialtem třikrát propláchnout injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních přísad. Je třeba minimalizovat vniknutí vzduchu do zásobníku či kazety pumpy, protože kyslík může zikonotid degradovat.

Před zahájením léčby se musí interní pumpa třikrát propláchnout 2 ml Prialtu rychlostí 25 µg/ml. Koncentrace Prialtu v dosud nepoužité pumpě se může snížit vzhledem k adsorpci na povrch zařízení a/nebo ředěním zbytkovým prostorem zařízení. Proto po prvním použití Prialtu se musí nádržka vyprázdnit a znovu naplnit po 14 dnech. Následně je třeba pumpu vyprázdnit a doplnit každých 60 dnů.

Prialt je třeba před podáním vizuálně prohlédnout, zdali v něm nejsou pevné částice nebo nedošlo-li k obarvení. Roztok se nesmí používat, pokud bude obarvený či zakalený nebo pokud se v něm objeví pevné částice.

Pouze pro jednorázové použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollemndamm 150-151
14199 Berlin
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/04/302/004 – 20 ml infuzního roztoku

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. února 2005
Datum posledního prodloužení registrace: 18. září 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prialt 100 mikrogramů/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje ziconotidum 100 µg (ve formě ziconotidi acetatas).

Jedna injekční lahvička o objemu 1 ml obsahuje ziconotidum 100 µg (ve formě ziconotidi acetatas).

Jedna injekční lahvička o objemu 2 ml obsahuje ziconotidum 200 µg (ve formě ziconotidi acetatas).

Jedna injekční lahvička o objemu 5 ml obsahuje ziconotidum 500 µg (ve formě ziconotidi acetatas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok (infuze).

Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prialt je indikován k léčbě silné, chronické bolesti u dospělých, kteří vyžadují intratekální (IT) analgezii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie zikonotidem by měla být prováděna pouze lékařem se zkušenostmi s intratekálním (IT) podáváním léčivých přípravků.

Pacienti mají podstoupit neuropsychiatrické vyšetření před a po zahájení intratekální léčby zikonotidem i během ní, a také neprodleně v případě výskytu jakýchkoli známek či příznaků deprese. (viz body 4.3, 4.4, 4.8 a 5.1).

Dávkování

Výchozí dávka

Podávání zikonotidu je třeba zahájit v dávce *max.* 2,4 µg/den a titrovat u každého pacienta individuálně podle analgetické odezvy a nežádoucích účinků.

Titrace dávky

Před každou titrací dávky zhodnoťte požadavky na novou dávku a upravte průtok infuzní pumpy tak, abyste zajistili její podání.

Dávku lze titrovat v přírůstcích po max. 2,4 µg/den až do maximální dávky 21,6 µg/den. Minimální interval mezi zvýšeními dávky je 24 hodin, doporučený interval je z bezpečnostních důvodů 48 hodin či více.

Maximální denní dávka je 21,6 µg/den (0,9 µg/h).

Medián dávky potřebné k odezvě je přibližně 6,0 µg/den, přičemž přibližně 75 % pacientů s odezvou vyžadovalo dávku max. 9,6 µg/den v placebem kontrolovaných klinických studiích. Hlášení z klinické praxe však naznačují, že pacientům s odezvou může stačit menší denní dávka, přibližně 3,0–4,5 µg/den nebo i méně, čímž lze omezit výskyt závažných nežádoucích účinků.

Dávku intratekálního zikonotidu upravte podle intenzity bolesti, odpovědi pacienta na léčbu a výskytu nežádoucích účinků.

Obecné zvládnutí nežádoucích účinků

Je-li to nezbytné, lze pro zvládnutí nežádoucích účinků dávku snížit o jakékoliv množství (včetně zastavení infuze).

Pravidlo k zastavení léčby

Léčbu je třeba zastavit v případě chybějící či nedostatečné účinnosti, která je definována tak, že při maximální tolerované dávce se bolest sníží o méně než 20 %. Poměr přínosu a rizika musí lékař vždy posoudit individuálně.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly prováděny žádné studie. U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba při podávání zikonotidu postupovat opatrně.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly prováděny žádné studie. U pacientů s poruchou funkce jater je třeba při podávání zikonotidu postupovat opatrně.

Starší pacienti (≥ 65 let)

U starších pacientů není třeba dávku přípravku upravovat. Je však třeba vzít v úvahu, že u pacientů ve věku ≥ 65 let je častější výskyt ledvinové či jaterní nedostatečnosti.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost zikonotidu u dětí ve věku 0 až 18 let nebyla stanovena.

Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Intratekální podání.

Zikonotid se musí podávat jako kontinuální infuze intratekálním katetrem za použití externí nebo interně implantované mechanické infuzní pumpy vhodné pro podání přesného objemu infuze. Vzhledem k tomu, že při dlouhodobější katetrizaci v intratekálním prostoru existuje větší riziko meningitidy při použití externího katetrizačního infuzního systému, doporučují se při dlouhodobějším podávání zikonotidu interní systémy (viz bod 4.4). Externí katetrizační systém se má použít, pouze pokud nelze implantovat interní systém.

Je-li nutné podávat nízké dávky zikonotidu, např. na začátku titrace, musí se zikonotid před použitím naředit v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních přísad.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kombinace s IT chemoterapií (viz bod 4.5).

Preexistující psychóza po podávání zikonotidu v anamnéze.

Sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu při užívání zikonotidu v anamnéze (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

Infekce v místě mikroinfuze, nekontrolovaná krvácející diatéza, a obstrukce páteřního kanálu, která narušuje cirkulaci mozkomíšního moku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti mají podstoupit neuropsychiatrické vyšetření před a po zahájení intratekální léčby zikonotidem i během ní, a také neprodleně v případě výskytu jakýchkoli známek či příznaků deprese (viz body 4.3, 4.4 a 4.8).

Ošetřovatelé mají okamžitě kontaktovat lékaře, pokud se u pacienta objeví příznaky potenciálně život ohrožující nežádoucí příhody.

Dlouhodobé používání

Přestože byl zikonotid studován v dlouhodobých, otevřených klinických studiích účinnosti a bezpečnosti, kontrolované studie delší než 3 týdny nebyly prováděny (viz bod 5.1). Možné dlouhodobé lokální toxické účinky na míchu nebyly vyloučeny a preklinická data jsou v tomto ohledu omezená (viz bod 5.3). Proto je třeba při dlouhodobé léčbě zachovávat opatrnost.

Riziko infekce

Podávání léčivých přípravků intratekální (IT) cestou přináší riziko potenciálně závažných infekcí, například meningitidy, které mohou být život ohrožující. Meningitida vyvolaná vniknutím organismů cestou katetru nebo bezděčnou kontaminací infuzního systému je známou komplikací při intratekálním podávání léčivých přípravků, zejména u externích systémů.

Pacienti a lékaři musí sledovat, zdali se neobjeví typické příznaky a známky meningitidy.

Optimální intratekální umístění hrotu katetru nebylo stanoveno. Nižší umístění hrotu katetru, například na lumbální úrovni, může snížit výskyt neurologických nežádoucích účinků souvisejících se zikonotidem. Proto je třeba umístění hrotu katetru pečlivě zvážit, aby byl možný adekvátní přístup ke spinálním nociceptivním segmentům při minimalizaci koncentrací léčivého přípravku na cerebrálních úrovních.

Celkovou chemoterapii a IT zikonotid dostával pouze malý počet pacientů. U pacientů s celkovou chemoterapií je třeba při podávání zikonotidu postupovat opatrně (viz bod 4.5).

Elevace kreatinkinázy

Elevace kreatinkinázy, které jsou obvykle asymptomatické, jsou běžné mezi pacienty používajícími zikonotid intratekálně. Progresivní elevace kreatinkinázy je méně častá. Nicméně se doporučuje sledování kreatinkinázy. V případě progresivní elevace nebo klinicky významné elevace v souvislosti s klinickými příznaky myopatie a rabdomyolýzy je třeba zvážit přerušování podávání zikonotidu.

Hypersenzitivní reakce

Během klinických studií nebyly pozorovány hypersenzitivní reakce, ani anafylaxe, a imunogenicita zikonotidu podávaného IT cestou se zdá být nízká. Nicméně nelze vyloučit potenciální závažné alergické reakce a byla zachycena spontánní hlášení anafylaktických reakcí.

Kognitivní a neuropsychiatrické nežádoucí účinky

Kognitivní a neuropsychiatrické nežádoucí účinky, zejména zmatenost, jsou u pacientů léčených zikonotidem běžné. Kognitivní porucha se v typických případech objevuje po několika týdnech léčby.

U pacientů léčených zikonotidem byly hlášeny epizody akutních psychiatrických poruch, například halucinace, paranoidní reakce, hostilita, agresivita, delirium, psychóza a manické reakce. Dávka zikonotidu se musí snížit či používání přerušit, jestliže se rozvinou známky či příznaky kognitivní poruchy nebo neuropsychiatrických nežádoucích účinků, ale je třeba vzít v úvahu i další příčiny přispívající k tomuto vývoji. Kognitivní účinky zikonotidu jsou obvykle reverzibilní během 1 až 4 týdnů po přerušení podávání léčivého přípravku, ale v některých případech mohou přetrvávat. Doporučuje se, aby před zahájením a po zahájení intratekálního podávání zikonotidu pacienti absolvovali neuropsychiatrické vyšetření.

U pacientů se silnou chronickou bolestí dochází k vyšší incidenci sebevražd a pokusů o sebevraždu než u celkové populace. Zikonotid může způsobovat či zhoršovat depresi u citlivých pacientů. U pacientů s anamnézou sebevražedného jednání před zahájením léčby je vyšší riziko suicidálních myšlenek nebo suicidálního chování, a je proto třeba zajistit pečlivou monitoraci během léčby. Pacienty (a jejich ošetřující osoby) je třeba poučit, aby v případě výskytu sebevražedných myšlenek či chování vyhledali lékařskou pomoc. Pacientům, kteří se při léčbě zikonotidem v minulosti pokusili o sebevraždu, nemá být tato látka už podávána. Zikonotid je u pacientů, kteří se při léčbě zikonotidem v minulosti pokusili o sebevraždu nebo měli suicidální myšlenky, kontraindikován (bod 4.3).

Deprese centrálního nervového systému (CNS)

Při používání zikonotidu pacienti trpěli sníženými úrovněmi vědomí. Pacient obvykle zůstává při vědomí a dýchání není potlačeno. Tato příhoda může po určité době zcela zmizet, ale je nutno zikonotid vysadit, dokud se příhoda nevyřeší. Opětovné podávání zikonotidu se u těchto pacientů nedoporučuje. Vysazení konkomitantních léčivých přípravků s tlumivým účinkem na CNS se musí rovněž zvážit, protože mohou přispívat ke snížené úrovni vzrušivosti.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie specifických klinických interakcí léčivého přípravku nebyly se zikonotidem prováděny. Ovšem nízké koncentrace zikonotidu v plazmě, metabolismus ze strany všudypřítomných peptidáz a poměrně nízká vazba na plazmatické proteiny (viz bod 5.2) způsobují, že je nepravděpodobná interakce na metabolickém základě nebo interakce typu vytěsňování z plazmatických proteinů mezi zikonotidem a jinými léčivými přípravky.

O interakci mezi IT chemoterapií a IT zikonotidu nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Zikonotid je kontraindikován v kombinaci s IT chemoterapií (viz bod 4.3).

Celkovou chemoterapii a IT zikonotid dostával pouze malý počet pacientů. U pacientů s celkovou chemoterapií je třeba při podávání zikonotidu postupovat opatrně (viz bod 4.4).

Neočekává se, že léčivé přípravky, které nepříznivě ovlivňují specifické peptidázy/proteázy, budou mít vliv na expozici zikonotidu v plazmě. Na základě velmi omezených klinických výzkumů se ukazuje, že ani inhibitory angiotensin konvertujících enzymů (např. benazepril, lisinopril a moexipril) a inhibitory HIV-proteázy (např. ritonaviru, saquinavir, indinavir) nemají běžně zřejmý účinek na expozici zikonotidu v plazmě.

Zikonotid neinteraguje s receptory opiátů. Pokud dojde k přerušení podávání opiátů při zahájení léčby zikonotidem, vysazení opiátů by mělo být postupné. U pacientů, u kterých je léčba IT opiátů vysazována, je třeba dávku opiátů podávaných IT infuzí postupně snižovat v průběhu několika týdnů a nahradit ji farmakologicky ekvivalentní dávkou opiátů podávaných perorálně. Přidávání IT zikonotidu ke stabilním dávkám IT morfinu (viz bod 5.1) je možné, ale vyžaduje to zvláštní pozornost, protože ve Studii 202 byla pozorována vysoká míra neuropsychiatrických nežádoucích účinků (zmatenost/abnormální myšlení, paranoidní reakce a halucinace a abnormální chůze), kdy některé z nich byly závažné, přestože šlo o nízké dávky zikonotidu. Při přidávání IT zikonotidu do IT morfinu bylo rovněž pozorováno zvracení a anorexie a periferní edém. Přídavek IT morfinu ke stabilním dávkám IT zikonotidu je snášen lépe (byl udáván pruritus) (viz bod 5.1).

Byl pozorován zvýšený výskyt somnolence při konkomitantním podávání zikonotidu se systémovým baklofenem, klonidinem, bupivakainem nebo propofolem, prozatím se tedy jejich souběžné používání nedoporučuje.

O konkomitantním použití částečných agonistů opioidů (např. buprenorfin) se zikonotidem nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání zikonotidu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání zikonotidu v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, se nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se zikonotid/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Prialt.

Fertilita

U lidí nebyly provedeny žádné specifické studie se zikonotidem pro zhodnocení jeho účinků na fertilitu. Ve studii samců a samicí fertility u potkanů nebyly u samců zaznamenány žádné účinky na fertilitu, zatímco u samic bylo pozorováno zmenšení žlutých tělísek. U samic byla sledována implantační místa a počty živých embryí (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Prialt má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Zikonotid může způsobovat zmatenost, somnolenci a další neurologické nežádoucí účinky, proto se pacienti musí upozornit, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, budou-li účinky ovlivněni.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost zikonotidu podávaného jako kontinuální intratekální infuze byla hodnocena u více než 1 400 pacientů účastnících se klinických studií zaměřených na akutní a chronickou bolest. Doba léčby se pohybovala od jednodinové bolusové infuze po kontinuální používání po více než 6 let. Střední doba expozice byla 43 dnů. Rychlost dávkování infuze se pohybovala od 0,03 - 912 µg/den se střední koncovou rychlostí dávkování 7,2 µg/den.

V klinických studiích 88 % pacientů trpělo nežádoucími účinky. Nejčastějšími nežádoucími účinky v dlouhodobých klinických studiích byly závratě (42 %), nauzea (30 %) nystagmus (23 %), stav zmatenosti (25 %), abnormální způsob chůze (16 %), zhoršení paměti (13 %), zastřené vidění (14 %), bolesti hlavy (12 %), astenie (13 %), zvracení (11 %) a somnolence (10 %). Většina nežádoucích účinků byla mírně až středně závažná a během doby odezněla.

Tabulka se seznamem nežádoucích účinků

Pokud není uvedeno jinak, je v tabulce uvedena míra výskytu nežádoucích účinků zjištěná v intratekálních klinických studiích se zikonotidem (krátkodobá a dlouhodobá expozice). V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající četnosti výskytu.

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Infekce a infestace			sepsy, meningitida	
Poruchy imunitního systému				anafylaktická reakce ^a
Poruchy metabolismu a výživy		snížená chuť k jídlu, anorexie		
Psychiatrické poruchy	stav zmatenosti	anxieta, sluchové halucinace, insomnie, agitovanost, dezorientace, halucinace, vizuální halucinace, deprese, paranoia, podrážděnost, zhoršení deprese, nervozita, náchylnost k afektu, změny duševního stavu, zhoršení anxiety, zhoršení zmatenosti	delirium, psychotická porucha, sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu, blokáda myšlení, abnormální sny, agresivita	
Poruchy nervového systému	závratě, nystagmus, poruchy paměti, bolest hlavy, somnolence	dysartrie, amnézie, dysgeuzie, třes, porucha rovnováhy, ataxie, afázie, pocit pálení, sedace, parestézie, hypestézie, porucha pozornosti, porucha řeči, areflexie, abnormální	inkoherece myšlení, ztráta vědomí, kóma, stupor, konvulze, cévní mozková příhoda, encefalopatie	

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
		koordinace, posturální závratě, kognitivní porucha, hyperestézie, hyporeflexie, ageuzie, snížená úroveň vědomí, dysestézie, parosmie, mentální porucha		
Poruchy oka	rozmazané vidění	diplopie, vizuální porucha, fotofobie		
Poruchy ucha a labyrintu		závrať, tinitus		
Srdeční poruchy			atriální fibrilace	
Cévní poruchy		ortostatická hypotenze, hypotenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		dyspnoe	respirační obtíže	
Gastrointestinální poruchy	nauzea, zvracení	průjem, sucho v ústech, zácpa, zhoršení pocitu na zvracení, bolest v epigastriu	dyspepsie	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		svědění, zvýšené pocení	vyrážka	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		bolest končetin, myalgie, svalové spasmy, svalové křeče, svalová slabost, artralgie, periferní otoky	rhabdomyolýza, myozitida, bolest zad, záškuby svalů, bolest krku	
Poruchy ledvin a močových cest		retence moči, opoždění startu močení (hesitace), dysurie, inkontinence moči	akutní selhání ledvin	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	abnormální způsob chůze, astenie	únava, pyrexie, letargie, periferní edém, ztuhlost, pády, bolesti na hrudi, pocit chladu, bolest,	obtíže při chůzi	

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
		pocit nervozity, zhoršení bolesti		
Vyšetření		zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti	abnormální EKG, zvýšení aspartát-aminotransferázy, zvýšení svalové kreatinfosfokinázy v krvi, zvýšená tělesná teplota	

a. Ze spontánních hlášení

Popis vybraných nežádoucích účinků

Meningitida

Podávání léčivých přípravků intratekální cestou s sebou nese potenciální riziko závažných infekcí, jako je meningitida, které mohou mít život ohrožující charakter. Pacienti a lékaři musí sledovat, zdali se neobjeví typické příznaky a známky meningitidy (viz bod 4.4).

Zvýšení hladin kreatinfosfokinázy

Zvýšení hladin kreatinfosfokinázy bylo obvykle asymptomatické. Doporučuje se sledování hladiny kreatinfosfokinázy. V případě progresivního nebo výrazného zvýšení hladin kreatinfosfokinázy v souvislosti s klinickými příznaky myopatie a rabdomyolýzy je třeba zvážit přerušování podávání zikonotidu (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky na CNS

U pacientů léčených zikonotidem se často vyskytují kognitivní a neuropsychiatrické nežádoucí účinky. Kognitivní porucha se obvykle objevuje po několika týdnech léčby. U pacientů léčených zikonotidem byly hlášeny epizody akutních psychiatrických poruch, například halucinace, paranoidní reakce, hostilita, agresivita, delirium, psychóza a manické reakce. Dávka zikonotidu se musí snížit či používání přerušit, jestliže se rozvinou známky či příznaky kognitivní poruchy nebo neuropsychiatrických nežádoucích účinků, ale je třeba vzít v úvahu i další příčiny přispívající k tomuto vývoji. Kognitivní účinky zikonotidu jsou obvykle reverzibilní během 1 až 4 týdnů po přerušování podávání léčivého přípravku, ale v některých případech mohou přetrvávat.

Dostupné údaje nevylučují možnost zvýšeného rizika sebevraždy při použití zikonotidu. Prialt je kontraindikován u pacientů, kteří se při léčbě zikonotidem v minulosti pokusili o sebevraždu nebo měli suicidální myšlenky (bod 4.3). Doporučuje se, aby pacienti podstoupili neuropsychiatrické vyšetření před a po zahájení intratekální léčby zikonotidem (viz body 4.2 a 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

Ve studiích s intravenózní infuzí dostávali dobrovolníci – muži zikonotid v dávkách až 70 000 µg/denně, což je 3200násobek maximální doporučené denní intratekální infuzní dávky. Téměř u všech subjektů, kteří dostávali vysoké intravenózní dávky zikonotidu, byla pozorována posturální hypotenze.

Maximální doporučená intratekální dávka je 21,6 µg/den. Maximální plánovaná intratekální dávka zikonotidu v klinických studiích byla 912 µg/den po titraci směrem vzhůru v průběhu 7 dnů.

Příznaky

V jedné klinické studii došlo u pacienta mužského pohlaví s nádorem k náhodnému předávkování IT zikonotidem v dávce 744 µg v průběhu 24 hodin (31 µg/hod) a poté, kdy došlo ke snížení hodnocení na Vizuelní analogové stupnici intenzity bolesti (VASPI) z 82 na 2,5 mm, léčba pokračovala plánovanou dávkou. U některých pacientů, kteří obdrželi intratekální dávky vyšší, než je maximální doporučená dávka, byly pozorovány nadměrné farmakologické účinky, např. ataxie, nystagmus, závratě, stupor, snížená hladina vědomí, svalové spazmy, stav zmatenosti, sedace, hypotenze, afázie, porucha řeči, nauzea a zvracení. Neobjevila se žádná známka respirační deprese. Většina sledovaných pacientů se zotavila během 24 hodin po vysazení léčivého přípravku.

Opatření

Všeobecné léčivé podpůrné přípravky je třeba podat pacientům, u nichž došlo k předávkování, dokud se neodstraní nadměrné farmakologické účinky léčivého přípravku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika, jiná analgetika a antipyretika, ATC kód: N02BG08

Mechanismus účinku

Zikonotid je syntetickým analogem ω -konopeptidu MVIIA, který se nachází v jedu mořských plžů *Conus magus*. Je to blokátor N-typu kalciového kanálu (NCCB). NCC regulují uvolňování neurotransmiterů ve specifických neuronálních populacích odpovídajících za spinální zpracování bolesti. Při vazbě na tyto neuronální NCC zikonotid inhibuje kalciový proud citlivý na napětí vedoucí do primárních nociceptivních aferentních zakončení v superficiální vrstvě dorsálního míšního rohu. Tak se v dalším kroku inhibuje uvolňování neurotransmiterů (včetně substance P), a tím spinální signalizace bolesti.

Farmakodynamické účinky

Ačkoliv byly pozorovány statisticky signifikantní vztahy a přiměřená korelace mezi expozicí (AUC, C_{max}) mozkomíšního moku (CSF) a stupněm klinické odezvy po 1 hodině IT podávání, dosud nebyl odhalen žádný dobře definovaný vztah mezi dávkou, koncentrací a odezvou. Mnoho pacientů s odezvou dosáhlo téměř maximální analgezie během několika hodin podávání vhodné dávky. Avšak maximální účinky se mohou u některých pacientů opozdit. Vzhledem ke vzniku analgezie a nežádoucích účinků při podobných dávkách je doporučený minimální interval mezi zvýšeními dávky 24 hodin, optimální doporučený interval je z bezpečnostních důvodů 48 hodin či více. Je-li to nezbytné, lze pro zvládnutí nežádoucích účinků dávku snížit o jakékoliv množství (včetně zastavení infuze).

Ukazuje se, že nežádoucí účinky nervového systému, zejména závratě, nauzea a abnormální způsob chůze korelují s expozicí CSF, ačkoliv definitivní vztah nebyl stanoven.

K nízké expozici plazmy dochází během IT infuze vzhledem k nízkým doporučeným rychlostem IT infuze a relativně rychlé clearanci plazmy (viz bod 5.2). Proto by farmakologické účinky týkající se systémové expozice měly být minimální.

Medián dávky potřebné k odezvě je přibližně 6,0 µg/den, přičemž přibližně 75 % pacientů s odezvou vyžadovalo dávku $\leq 9,6$ µg/den v placebem kontrolovaných klinických studiích. Hlášení z klinické praxe však naznačují, že pacientům s odezvou může stačit menší dávka, přibližně 3,0–4,5 µg/den nebo i méně, čímž lze omezit výskyt závažných nežádoucích účinků.

K minimalizaci výskytu závažných nežádoucích účinků se doporučuje zahájit léčbu nízkou dávkou a dávku titrovat pomalu, a vždy s ohledem na úzké terapeutické okno. Doporučuje se maximální dávka 21,6 µg/den.

Ovšem v klinických studiích bylo zjištěno, že pacienti, kteří tolerují dávky 21,6 µg/den po pomalé titraci během 3 až 4 týdnů všeobecně tolerují vyšší dávky až do 48,0 µg/denně.

Neexistuje důkaz o vzniku farmakologické tolerance na zikonotid u pacientů. Nicméně s ohledem na omezené údaje nelze vyloučit rozvoj tolerance. Jestliže požadovaná dávka zikonotidu kontinuálně roste a nedochází k zjevnému přínosu či zvýšení nežádoucího účinku, je nutné prošetřit průchodnost intratekálního katetru.

V omezeném počtu studií dostupných v literatuře se zkoumaly alternativní dávkovací režimy včetně zahájení léčby nižšími dávkami zikonotidu a podávání bolusů.

Studie zabývající se podáváním bolusů naznačují, že podávání bolusů může být užitečné při identifikaci pacientů, kteří mohou mít prospěch z dlouhodobého používání zikonotidu. Při podávání bolusu se však může objevit více nežádoucích účinků než při podávání nepřetržité infuze.

Tyto studie naznačují, že alternativní způsoby podávání zikonotidu mohou být možné, vzhledem k omezeným počtům pacientů jsou však tyto výsledky neprůkazné a v současné době nejsou dostatečné důkazy, na jejichž základě by bylo možné učinit konečná doporučení pro takové alternativní dávkovací režimy.

Klinická účinnost a bezpečnost

Byly provedeny tři placebem kontrolované klinické studie intratekálně podávaného zikonotidu.

Dvě krátkodobé studie, a to studie 95-001 (maligní bolest) a 96-002 (nemaligní bolest) zahrnující 366 pacientů prokázaly účinnost intratekálně podávaného zikonotidu v případě silné chronické bolesti s využitím procentuální změny na Vizuelní analogové stupnici intenzity bolesti (VASPI), jakožto primárního ukazatele účinnosti. Tyto studie byly krátkodobé v trvání 5 a 6 dnů a používaly rychlejší eskalaci dávky a vyšší dávky, než je doporučeno v bodě 4.2.

Výsledky účinnosti ze studie 95-001 (maligní a nemaligní bolest, Staats et al. 2004)

Parametr	Výchozí zařazení v léčbě		p-hodnota
	Zikonotid (n = 71)	Placebo (n = 40)	
Průměrné skóre VASPI ve výchozím stavu v mm (SD)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	–
Průměrné skóre VASPI na konci výchozí titrace v mm (SD)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	–
% zlepšení skóre VASPI na konci výchozí titrace (SD)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Osoba s odezvou ^a n (%)	34 (47,9 %)	7 (17,5 %)	0,001
Výchozí dávka zikonotidu	9,6 µg/den (0,4 µg/h)		
Frekvence titrace	každých 12 h		
Upravená ^b výchozí dávka	2,4 µg/d (0,1 µg/h) nebo méně		
Upravená ^b frekvence titrace	jednou za 24 hodin až do dosažení max. dávky nebo analgezie		
Dávka na konci titrace (µg/h)			
Průměr	0,91		
Medián	0,60		
Rozmezí	0,074 - 9,36		

^aOsoby s odezvou byly definovány jako pacienti, kteří 1) vykazovali pokles $\geq 30\%$ skóre VASPI ve srovnání s výchozím stavem; 2) užívali stabilní či klesající konkomitantní opioidní analgetika a 3) měli nezměněný typ opiátu od předinfuzního podávání, pokud užívali opiáty.

^bÚpravy protokolu ke zlepšení tolerance byly nezbytné po zjištění vysokého počtu neurologických nežádoucích účinků a vysoké míry ukončení léčby. Nežádoucí účinky byly reverzibilní a jejich incidence klesala se snižováním výchozí dávky a s klesající frekvencí titrace.

Délka studie: Pět dní

SD-směrodatná odchylka.

Výsledky účinnosti ze studie 96-002 (nemaligní bolest; Wallace et al. 2006)

Parametr	Výchozí zařazení v léčbě		p-hodnota
	Zikonotid (n = 169) ^b	Placebo (n = 86)	
Průměrné skóre VASPI ve výchozím stavu v mm (SD)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	–
Průměrné skóre VASPI na konci výchozí titrace v mm (SD)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	–
% zlepšení skóre VASPI na konci výchozí titrace (SD)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Osoba s odezvou ^a n (%)	57 (33,7 %)	11 (12,8 %)	< 0,001
Výchozí dávka zikonotidu	9,6 µg/den (0,4 µg/h)		
Frekvence titrace	jednou za 24 hodin až do dosažení analgezie, maximální dávky nebo vzniku nežádoucích účinků		
Doba titrace (h) a dávka (µg/h)	0–24	0,4	
	24–48	0,9	
	48–72	1,8	
	72–96	3,4	
	96–120	5,3	
	120–144	7,0	
Revidovaná ^c výchozí dávka	2,4 µg/den (0,1 µg/h)		
Revidovaná ^b frekvence titrace	jednou za 24 hodin až do dosažení maximální dávky nebo analgezie		
Revidovaná ^c doba titrace (h) a dávka (µg/h)	0–24	0,1	
	24–48	0,2	
	48–72	0,3	
	72–96	0,6	
	96–120	1,2	
	120–144	2,4	
Dávka na konci titrace (µg/h)			
Průměr	1,02		
Medián	0,50		
Rozmezí	0,019 - 9,60		

^aOsoby s odezvou byly definovány jako pacienti, kteří 1) vykazovali pokles $\geq 30\%$ skóre VASPI ve srovnání s výchozím stavem; 2) užívali stabilní či klesající konkomitantní opioidní analgetika a 3) měli nezměněný typ opiátu od předinfuzního podávání, pokud užívali opiáty.

^b 164 pacientů poskytlo hodnocení VASPI pro zikonotid na konci titrace.

^c Úpravy protokolu ke zlepšení tolerance byly nezbytné vzhledem ke vzniku nežádoucích účinků při vysokých dávkách.

Délka studie: Šest dní, plus dalších pět dní ambulantní udržovací léčby u pacientů s odezvou na zikonotid

SD-směrodatná odchylka.

Etiologie bolesti ve studiích 95-001 (maligní bolest) a 96-002 (nemaligní bolest) byla různá a zahrnovala bolest kostí (n=38) většinou kvůli kostním metastázám (n=34), myelopatii (n=38), kdy polovina z těchto případů uváděla poranění míchy s paralýzou (n=19), dále pak neuropatii (n=79), radikulopatii (n=24), bolest páteře (n=91) většinou kvůli neúspěšnému chirurgickému výkonu na zádech (n=82) a další typy etiologie (n=82). Někteří pacienti trpěli více než jednou příčinou bolesti. Účinnost intratekálně podávaného zikonotidu byla zjevná u všech skupin.

Studie 301 (n=220) trvala déle (21 dnů), zahrnovala opatrnou titraci směrem nahoru a nižší dávky intratekálně podávaného zikonotidu a byla do ní zařazena nejodolnější populace pacientů sledovaných

ve třech studiích. Všichni pacienti ve studii 301 neúspěšně podstoupili IT terapii kombinací analgetik a jejich lékaři se domnívali, že 97 % pacientů bylo rezistentních vůči současným způsobům léčby. Většina trpěla bolestí páteře (n=134), zejména po neúspěšném chirurgickém výkonu na zádech (n=110), menší část trpěla neuropatií (n=36). Pouze pět mělo maligní bolest. Primárním cílovým parametrem byla procentuální změna skóre VASPI. Účinnost intratekálně podávaného zikonotidu byla nižší než u předchozích dvou krátkodobých studií. Nižší byla i frekvence a závažnost nežádoucích účinků, zejména v důsledku nižší výchozí dávky 2,4 µg/den (0,1 µg/h). Titrace byla povolena po minimálně 24 hodinách, a přírůstky dávky byly omezeny na 1,2–2,4 µg/den.

Výsledky účinnosti ze studie 301 (refrakterní bolest; Rauck et al. 2006)

Parametr	Výchozí zařazení v léčbě		p-hodnota
	Zikonotid (n = 112)	Placebo (n = 108)	
Průměrné skóre VASPI ve výchozím stavu v mm (SD)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Průměrné skóre VASPI na konci výchozí titrace v mm (SD)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	-
% zlepšení skóre VASPI skóre na konci výchozí titrace (SD)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Osoba s odezvou ^a n (%)	18 (16,1 %)	13 (12,0 %)	0,390
Výchozí dávka zikonotidu	2,4 µg/d (0,1 µg/h)		
Frekvence titrace	min. 24 h		
Titrační dávka	omezena na 1,2–2,4 µg/d (0,05–0,10 µg/h)		
Dávka na konci titrace (µg/h)			
Průměr	0,29		
Medián	0,25		
Rozmezí	0,0–0,80		

^a Osoby s odezvou byly definovány jako ty, které vykázaly pokles ≥ 30 % v skóre VASPI při porovnání s výchozím stavem.

Délka studie: 21 dní

SD-směrodatná odchylka.

Zkušenosti po uvedení na trh

Od schválení registrace byly o dlouhodobé léčbě bolesti pomocí monoterapie zikonotidem publikovány údaje z praxe od <100 pacientů. U pacientů s odezvou na výchozí dávku (přibližně 50 % pacientů) vedlo bezpečné a účinné používání zikonotidu s nízkou výchozí dávkou, nízkými titračními dávkami a delšími titračními intervaly k úlevě od bolesti s lepším bezpečnostním profilem než při vysoké výchozí dávce a rychlé titraci.

Kombinační studie s IT morfinem

Klinické studie 201 a 202 ukazují, že kombinace IT zikonotidu a IT morfinu mohou trvale efektivně omezovat bolest a snižovat systémové používání opioidů u pacientů, jejichž bolest není odpovídajícím způsobem kontrolována pomocí maximální tolerované dávky IT zikonotidu (medián 8,7 µg/den, průměr 25,7 µg/den – studie 201) nebo IT morfinem (studie 202) samotným. Při přidání IT zikonotidu ke stabilním dávkám IT morfinu stejně jako při zahájení monoterapie IT zikonotidem může dojít k projevům psychotických nežádoucích účinků (např. halucinace, paranoidní reakce) nebo k přerušení kvůli zvýšeným nežádoucím účinkům (viz bod 4.5).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika zikonotidu v CSF byla studována po jednodinových IT infuzích 1 až 10 µg zikonotidu u pacientů s chronickou bolestí. Byla rovněž studována farmakokinetika v plazmě po intravenózních dávkách (0,3 až 10 µg/kg/24 hodin). IT a intravenózní farmakokinetické údaje jsou shrnuty níže.

Farmakokinetika zikonotidu v CSF a plazmě [průměr ± SD (medián)]

Cesta podání	Fluidní matrix	Počet pacientů	CL (ml/min)	Vd (ml)	t _{1/2} (h)
Intratekální	CSF	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
Intravenózní	Plazma	21	270 ± 44 (260)	30 460 ± 6 366 (29,320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

CL = clearance; Vd = distribuční objem; t_{1/2} = poločas

Absorpce

Po jednodinovém IT podávání (1–10 µg) byly hodnoty proměnlivé a na dávce závislé, jak kumulativní expozice (AUC; rozsah: 83,6 - 608 ng/h/ml), tak špičková expozice (C_{max}, rozsah: 16,4 - 132 ng/ml), ale byly pouze přibližně přímo úměrné dávce. Plazmatické koncentrace po kontinuální IT infuzi (≥ 48 h) (≤ 21,6 µg/den) se zdají být relativně nízké a obvykle nedetekovatelné (tj. asi 80 % vzorků plazmy odebraných od pacientů s bolestí neobsahuje žádný kvantifikovatelný léčivý přípravek; < 0,04 ng/ml). Nebyla pozorována žádná akumulace zikonotidu v plazmě po dlouhodobém IT podávání (až po 9 měsících).

Distribuce

Střední distribuční objem zikonotidu v CSF (Vd; 99 ml) je v rozmezí od míšního objemu CSF (přibližně 75 ml) a celkového objemu CSF (přibližně 130 ml). Zdá se, že se zikonotid distribuuje hlavně v CSF, dokud není převeden do systémové cirkulace. Po proniknutí do systémové cirkulace se zdá, že je zikonotid extenzivně distribuován, na základě plazmatického distribučního objemu přibližně 30 l, a pouze asi 53 % je vázáno (nespecificky) na proteiny lidské plazmy.

Biotransformace

Zikonotid je peptid obsahující 25 v přírodě se vyskytujících aminokyselin L konfigurace a nezdá se, že by byl znatelně metabolizován v CSF. Po průchodu do systémové cirkulace se očekává, že zikonotid bude primárně náchylný k proteolytickému štěpení různými peptidázami či proteázami přítomnými ve většině orgánů (např. ledviny, játra, plíce, svaly atd.), a tak bude degradován na fragmenty peptidů a individuální stavební složky volných aminokyselin. Očekává se, že vzniklé volné aminokyseliny budou pohlceny buněčnými přenosovými systémy a budou buď podrobeny normálnímu intermediárnímu metabolismu nebo použity jako substráty pro stavební biosyntetické procesy. Vzhledem k širokému rozšíření těchto peptidáz se neočekává, že by zhoršená funkce jater či ledvin nepříznivě ovlivňovala systémovou clearanci zikonotidu. Biologická aktivita různých očekávaných produktů proteolytické degradace nebyla hodnocena. Je nepravděpodobné, že produkty degradace zikonotidu budou mít významnou biologickou aktivitu, protože se zjistilo, že peptidy tvořící individuální struktury peptidových smyček mají vazebné afinity ke kalciovým kanálům N-typu citlivým na napětí, které jsou o několik řádů nižší než afinita mateřské sloučeniny (zikonotidu).

Eliminace

Průměrná CL zikonotidu (0,38 ml/min) se blíží rychlosti přeměny CSF u dospělého člověka (0,3 - 0,4 ml/min). Navíc se zdá, že je zikonotid hlavně odbouráván z CSF (průměrný t_{1/2} = 4,6 h) hromadným tokem CSF z CNS přes villi arachnoidales s následným přenosem do systémové cirkulace. Vzhledem k jak nízké rychlosti IT infuze, tak relativně rychlé plazmové clearance lze po IT podání pozorovat velmi nízké koncentrace zikonotidu v cirkulující plazmě. Průměrný eliminační poločas (t_{1/2}) je 1,3 hodiny. Zikonotid je peptid s relativně malou molekulovou hmotností (MW = 2 639) a je filtrován ledvinovými glomeruly, ale po intravenózní infuzi se v lidské moči objevuje

pouze minimální množství zikonotidu (< 1 %). Je to způsobeno tím, že téměř veškerá filtrovaná léčivá látka rychle podléhá endocytóze a je nakonec transportována zpět do systémového oběhu.

Porucha funkce ledvin a jater

Nebyly provedeny žádné formální studie hodnotící dopad dysfunkce ledvin nebo jater. Nicméně vzhledem k přítomnosti peptidáz v různých tělních orgánech se nepředpokládá, že by měla dysfunkce ledvin nebo jater výrazný vliv na systémovou expozici zikonotidu.

Jiné zvláštní populace

Přestože jsou k dispozici pouze omezené údaje, neexistuje žádný zřejmý vliv rasy, výšky, hmotnosti, pohlaví či věku na expozici CSF zikonotidu po IT podání.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

Ve studiích subchronické kontinuální intratekální infuze u potkanů a psů byly pozorovány účinky na chování při dávkách \geq 8násobku maximální doporučené dávky pro klinickou intratekální infuzi 21,6 $\mu\text{g}/\text{den}$ (na základě mg/kg). Tyto účinky byly definovány nadměrným farmakologickým působením zikonotidu a ne neurotoxickými lézemi či toxicitou pro cílové orgány. Pozorování zahrnovala tranzientní a reverzibilní neurologické účinky zahrnující třesavku, nekoordinované pohyby a hyper či hypoaktivitu.

Dlouhodobé důsledky pro neuronální funkci kontinuální blokády kalciového kanálu N-typu nebyly u experimentálních zvířat prokázány. Změny v neurologickém přenosu vzruchů nebyly u experimentálních zvířat studovány. Zikonotid nevyvolával bakteriální genovou mutaci a nebyl genotoxický. Chronické studie na zvířatech, které by hodnotily karcinogenní potenciál zikonotidu, nebyly provedeny. Nicméně zikonotid nevyvolával buněčnou transformaci u embryonálních esejů křečka syrského (SHE) *in vitro*, nezvyšoval buněčnou proliferaci (tvorba pre-neoplastických lézí) a ani nenavozoval apoptózu po subchronické intratekální expozici u psů.

Ve studiích fertility se u potkanů neobjevovaly žádné účinky u samců, zatímco u samic bylo pozorováno zmenšení corpora lutea. U samic byla sledována implantační místa a počty živých embryí. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na reprodukci u samic a postnatální vývoj u potkanů u celkových expozic až v 2300násobku humánních expozic v maximální doporučené intratekální dávce.

Zikonotid nebyl u potkanů a králíků teratogenní při expozicích 100krát větších než koncentrace v lidské plazmě.

Tyto výsledky neindikují signifikantní riziko pro člověka vzhledem k relativně vysokým systémovým expozicím potřebným k vyvolání těchto účinků u potkanů a králíků.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Methionin
Chlorid sodný
Voda na injekci
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH).

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

5 roky.

Doba použitelnosti po otevření (naředěný přípravek)

Chemická a fyzikální stabilita před použitím byla prokázána po dobu 60 dnů při teplotě 37°C.

Z mikrobiologického hlediska je přípravek nutno okamžitě po naředění převést do infuzní pumpy. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička ze skla typu I se zátkou z butylkaučuku s fluorovaným polymerem.

Jedna injekční lahvička obsahuje 1, 2 nebo 5 ml infuzního roztoku.

Jedna injekční lahvička v krabici.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Když je zapotřebí naředění, Prialt se musí před použitím ředit asepticky injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) bez konzervačních přísad. Koncentrace použitého roztoku v infuzní pumpě nesmí být nižší než 5 µg/ml zikonotidu v externím pumpě a 25 µg/ml v interní pumpě.

Během přípravy roztoku a zacházení s ním a při doplňování pumpy se musí dodržovat přísně aseptické postupy. Pacient a poskytovatelé zdravotní péče se musí seznámit s manipulací s externími nebo interními infuzními systémy a uvědomovat si potřebu ochrany proti infekci.

Od výrobce se musí získat konkrétní pokyny pro používání pump.

Ukázalo se, že Prialt je chemicky a fyzikálně kompatibilní s implantabilní pumpou Synchroned a externí pumpou CADD-Micro při shora uvedených úrovních koncentrací. Chemická a fyzikální stabilita před použitím byla prokázána po dobu 14 dnů při teplotě 37 °C u pumpy Synchroned, kdy pumpa nebyla předtím vystavena působení léčivého přípravku. Počáteční náplň se proto musí vyměnit po 14 dnech.

Prialt byl stabilní po 60 dnů při 37 °C v pumpě Synchroned dříve vystavené působení léčivého přípravku. U pumpy CADD-Micro byla stabilita prokázána pro 21 dnů při pokojové teplotě.

Technické údaje slouží pouze pro informaci a nemají omezit volbu poskytovatele zdravotní péče. Pro dávkování přípravku Prialt se musí používat pumpy označené CE, které jsou ekvivalentní pumpě Synchroned a CADD-Micro.

Pumpy používané dříve k dávkování jiných léčivých přípravků se musí před naplněním Prialtem třikrát propláchnout injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních přísad. Je třeba minimalizovat vniknutí vzduchu do zásobníku či kazety pumpy, protože kyslík může zikonotid degradovat.

Před zahájením léčby se musí interní pumpa třikrát propláchnout 2 ml Prialtu rychlostí 25 µg/ml. Koncentrace Prialtu v dosud nepoužité pumpě se může snížit vzhledem k adsorpci na povrch zařízení a/nebo ředěním zbytkovým prostorem zařízení. Proto po prvním použití Prialtu se musí nádržka vyprázdnit a znovu naplnit po 14 dnech. Následně je třeba pumpu vyprázdnit a doplnit každých 60 dnů.

Prialt je třeba před podáním vizuálně prohlédnout, zdali v něm nejsou pevné částice nebo nedošlo-li k obarvení. Roztok se nesmí používat, pokud bude obarvený či zakalený nebo pokud se v něm objeví pevné částice.

Pouze pro jednorázové použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollemndamm 150-151
14199 Berlin
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. února 2005
Datum posledního prodloužení registrace: 18. září 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

HWI pharma services GmbH

Straßburger Straße 77

77767 Appenweier

Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Prialt 25 mikrogramů/ml infuzní roztok
ziconotidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje ziconotidum 25 mikrogramů (ve formě ziconotidi acetat).
Jedna injekční lahvička obsahuje ziconotidum 500 mikrogramů (ve formě ziconotidi acetat).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Methionin, chlorid sodný, voda na injekci, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok.

1 injekční lahvička o objemu 20 ml
500 mikrogramů/20 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intratekální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/302/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Prialt 25 µg/ml infuzní roztok
ziconotidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje ziconotidum 25 mikrogramů (ve formě ziconotidi acetat).
Jedna injekční lahvička obsahuje ziconotidum 500 mikrogramů (ve formě ziconotidi acetat).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Methionin, chlorid sodný, voda na injekci, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok.

1 injekční lahvička o objemu 20 ml
500 mikrogramů/20 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intratekální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/04/302/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Prialt 100 mikrogramů/ml infuzní roztok
ziconotidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml:

Jeden ml obsahuje ziconotidum 100 mikrogramů (ve formě ziconotidi acetat).
Jedna injekční lahvička obsahuje ziconotidum 100 mikrogramů (ve formě ziconotidi acetat).

2 ml:

Jeden ml obsahuje ziconotidum 100 mikrogramů (ve formě ziconotidi acetat).
Jedna injekční lahvička obsahuje ziconotidum 200 mikrogramů (ve formě ziconotidi acetat).

5 ml:

Jeden ml obsahuje ziconotidum 100 mikrogramů (ve formě ziconotidi acetat).
Jedna injekční lahvička obsahuje ziconotidum 500 mikrogramů (ve formě ziconotidi acetat).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Methionin, chlorid sodný, voda na injekci, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok.

1 ml:

1 injekční lahvička o objemu 1 ml
1 ml
100 mikrogramů/1 ml

2 ml:

1 injekční lahvička o objemu 2 ml
2 ml
200 mikrogramů/2 ml

5 ml:

1 injekční lahvička o objemu 5 ml
5 ml
500 mikrogramů/5 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intratekální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

1 ml:

EU/1/04/302/001

2 ml:

EU/1/04/302/002

5 ml:

EU/1/04/302/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Prialt 100 µg/ml infuze
Ziconotidum
Intratekální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

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. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Prialt 25 mikrogramů/ml infuzní roztok ziconotidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Prialt a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Prialt podán
3. Jak se Prialt používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Prialt uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Prialt a k čemu se používá

Prialt obsahuje léčivou látku zikonotid, která patří do skupiny léčiv nazývaných analgetika nebo „látky tišící bolest“. Prialt se používá k léčbě závažné dlouhodobé bolesti u dospělých, kterým je nutné podávat látky tišící bolest intratekální injekcí (injekcí do prostoru, který obklopuje míchu a mozek).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Prialt podán

Prialt Vám nesmí být podán

- Jestliže jste alergický(á) na zikonotid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže dostáváte protinádorové léky do prostoru okolo míchy.
- Jestliže u Vás v minulosti došlo při léčbě zikonotidem k pokusu o sebevraždu nebo k sebevražedným myšlenkám.

Upozornění a opatření

Pacienti mají podstoupit neuropsychiatrické vyšetření před a po zahájení intratekální léčby zikonotidem i během ní, a také neprodleně v případě výskytu jakýchkoli známek deprese. Ošetřovatelé mají okamžitě kontaktovat lékaře, pokud se u pacienta objeví příznaky potenciálně život ohrožující nežádoucí příhody.

Před podáním přípravku Prialt se poraďte se svým lékařem.

- Účinky dlouhodobé léčby Prialtem jsou v současné době nejisté a možnost toxických účinků na míchu nebyla vyloučena. Jestliže je nutná dlouhodobá léčba, může být potřeba pacienta monitorovat (dle rozhodnutí Vašeho lékaře).
- Jestliže dostáváte Prialt pomocí pumpy, kterou máte mimo tělo, je důležité, abyste jednou denně kontrolovali, zdali se v místě, kde kanyla vstupuje do Vašeho těla, neobjevují známky infekce.
- Jestliže zpozorujete jakékoliv známky infekce v okolí kanyly, například zarudnutí kůže, otok, bolest či výtok, musíte to neprodleně oznámit lékaři a požadovat léčbu infekce.
- Jestliže v oblasti okolo vstupu kanyly do těla vznikne citlivost na dotek bez známek infekce, požádejte o pomoc svého lékaře co nejdříve, protože citlivost na dotek může být časnou známkou infekce.
- Jestliže dostáváte Prialt pomocí pumpy, kterou máte mimo tělo, a dojde-li k odpojení jakékoliv části infuzních hadiček, musíte ihned kontaktovat svého lékaře nebo zdravotní sestru.

- Pokud trpíte kterýmkoliv z následujících příznaků: vysoká teplota, bolest hlavy, ztuhlost krku, únava, zmatenost, pocit nevolnosti, zvracení či příležitostné křeče, může se jednat o příznaky meningitidy (zánět mozkových blan). Prosím, ihned se obraťte se na svého lékaře, pokud by se u Vás objevil jakýkoliv ze shora uvedených příznaků.
- Jestliže zaznamenáte jakoukoliv závažnou změnu ve svém myšlení, náladě nebo paměti, oznamte to, prosím, svému lékaři.
- Pokud dostáváte chemoterapii, oznamte to, prosím, svému lékaři.
- Můžete mít zvýšenou hladinu enzymu kreatinkinázy v krvi. Přestože toto obvykle nezpůsobuje žádné příznaky či problémy, bude Váš lékař pravděpodobně sledovat jeho hladinu. Dále také můžete občas pocítit svalové problémy. Pokud je tomu tak, oznamte to neprodleně svému lékaři, aby mohl rozhodnout, zda pozastavit Vaši léčbu Prialtem.
- Neprodleně informujte svého lékaře, pokud po aplikaci léčby zaznamenáte jakýkoliv z následujících příznaků: náhlá dýchavičnost, dýchací potíže, bolest na hrudi, otoky očních víček, obličej nebo rtů, vyrážka nebo svědění (zvláště pokud zasahují celé tělo). Může se jednat o známky závažné alergické reakce.
- U pacientů se silnou chronickou bolestí je vyšší pravděpodobnost sebevraždy a pokusu o sebevraždu než u celkové populace. Prialt může způsobovat či zhoršovat depresi u citlivých pacientů. Jestliže trpíte depresí nebo máte depresi v anamnéze, informujte prosím svého zdravotnického pracovníka před zahájením podávání Prialtu. Jestliže po zahájení podávání Prialtu zaznamenáte zhoršení deprese nebo máte jiné příznaky, které se týkají Vaší nálady, informujte prosím svého zdravotnického pracovníka.
- Můžete pociťovat ospalost nebo si nemusíte být plně vědom(a) okolního prostředí při aplikaci léčby. Pokud k tomu dojde, neprodleně to oznamte svému lékaři, aby mohl rozhodnout, zda pozastavit Vaši léčbu Prialtem.

Děti a dospívající

Podávání přípravku Prialt se u dětí a dospívajících nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a Prialt

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat (například baklofen používaný k léčbě svalových křečí, klonidin používaný k léčbě vysokého krevního tlaku, bupivakain používaný jako lokální anestetikum, morfin používaný na bolest, propofol používaný jako celkové anestetikum nebo jakýkoli lék, který se podává intratekální injekcí (injekcí do prostoru, který obklopuje míchu a mozek)). Jestliže používáte Prialt s určitými dalšími léčivými přípravky používanými k léčení bolesti, můžete se cítit ospalý(á).

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Podávání přípravku Prialt v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, se nedoporučuje.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Bylo hlášeno, že používání Prialtu způsobuje zmatenost a ospalost. Poradte se se svým lékařem, než začnete řídit vozidlo či obsluhovat stroj.

Přípravek Prialt obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v maximální doporučené intratekální dávce (21,6 mikrogramů za den), tj. v podstatě je „bez sodíku“.

3. Jak se Prialt používá

Vaši léčbu Prialtem bude řídit lékař, který má zkušenosti s podáváním léčiv do oblasti okolo míchy a s používáním interních a externích infuzních pump.

Doporučená výchozí dávka nepřekračuje 2,4 mikrogramu denně. Lékař může dávku přípravku Prialt velmi pomalu upravovat podle intenzity bolesti – může ji navyšovat max. o 2,4 mikrogramu za den. Maximální dávka je 21,6 mikrogramu/den. Na začátku Vaší léčby může lékař dávku zvyšovat každý 1 až 2 dny nebo více. Bude-li to nutné, dávka může být snížena nebo injekce zastavena, pokud budou nežádoucí účinky příliš velké.

Prialt se podává velmi pomalou kontinuální (nepřetržitou) injekcí do oblasti okolo míchy (intratekální podání). Lék bude podáván kontinuálně z pumpy, která je Vám buď implantována (zasazena) do břišní stěny nebo umístěna externě ve vaku na opasku. Lékař s Vámi projedná, který druh pumpy pro Vás bude nejvhodnější, a kdy bude zapotřebí si pumpu nechat znovu naplnit.

Úlevy od bolesti lze dosáhnout postupnými a velmi pomalými úpravami dávky přípravku Prialt. Pokud budete mít pocit, že cítíte příliš mnoho bolesti při používání Prialtu nebo že nežádoucí účinky jsou příliš velké, oznamte to svému lékaři.

Předtím, než budete používat Prialt, lékař může rozhodnout, že Vám pomalu přestane podávat opiáty (jiné typy léčivých přípravků používaných pro léčbu bolesti) do míchy a nahradí je alternativními léčivými přípravky na snížení bolesti.

Jestliže jste dostal(a) více Prialtu, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více Prialtu, než měl Váš lékař v úmyslu, možná se necítíte dobře kvůli takovým příznakům, jako jsou zmatenost, problémy s řečí, obtíže nalézt vhodné slovní vyjádření, nadměrný třes, točení hlavy, nadměrná ospalost nebo je Vám špatně od žaludku. V takovém případě se ihned obraťte na svého lékaře či nemocnici.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Jestliže zaznamenáte tyto závažné nežádoucí účinky, ihned informujte svého lékaře, protože můžete potřebovat neodkladné lékařské ošetření.

- Meningitida (může postihnout až 1 ze 100 pacientů) – představuje zánět mozkových blan a míchy, který obvykle způsobuje infekce. Příznaky meningitidy zahrnují bolest hlavy, ztuhlost krku, nesnášenlivost ostrého světla, horečku, zvracení, zmatenost a ospalost.
- Křeče (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů) – křeče (záchvaty) znamenají rychlý a nekontrolovatelný třes lidského těla. Během křečí dochází k opakovaným stahům a uvolněním svalů a může vést ke ztrátě vědomí člověka.
- Sebevražedné myšlenky nebo pokus o sebevraždu (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů).
- Rhabdomyolýza (může postihnout až 1 ze 100 pacientů) – představuje rozpad svalových vláken, který může vést až k poškození ledvin. Příznaky rhabdomyolýzy jsou abnormální barva moči (hnědě zbarvená), snížená tvorba moči, svalová slabost, bolesti svalů a svalová ztuhlost.
- Kóma (může postihnout až 1 ze 100 pacientů) – stav bezvědomí se zhoršenou schopností reakce nebo probuzení.

- Anafylaktická reakce (z dostupných údajů nelze četnost výskytu určit) – je závažná alergická reakce, jejímiž známkami jsou náhlá dýchavičnost, dýchací potíže, bolest na hrudi, otoky očních víček, obličeje nebo rtů, vyrážka nebo svědění (zvláště pokud zasahují celé tělo).

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

Zmatenost, závratě, rozmazané vidění, bolest hlavy, rychlé pohyby očí sem a tam, ztráta či poruchy paměti (zapomnětlivost), zvracení, pocit na zvracení, všeobecná slabost a ospalost.

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

Snížená chuť k jídlu, úzkost nebo zhoršení úzkosti, halucinace, neschopnost usnout či spát, rozrušení, ztráta orientace, deprese či zhoršení deprese, nervozita, náhlé změny nálady, změny duševního stavu (abnormální myšlení, zmatenost), paranoia (nadměrná vztahovačnost, podezřívavost), podrážděnost, zhoršení zmatenosti, potíže při učení, zapamatování či myšlení, nepřítomné či zhoršené reflexy, problémy vyjádřit se a rozumět slovům, nezřetelná mluva, obtíže s mluvením nebo ztráta schopnosti mluvit, netečnost, porucha rovnováhy či koordinace, pocit pálení, zvýšené abnormální pocity, snížená úroveň vědomí (nereaguje nebo je téměř v bezvědomí), uklidnění, obtíže s koncentrací, problémy s čichem, zvláštní či žádné chuťové vjemy, třes, mravenčení a brnění, dvojité vidění, poruchy vidění, nesnášenlivost světla, ušní šelesty (hučení v uších), závratě nebo pocit točení hlavy, točení hlavy či závratě ve stoji, nízký krevní tlak, dechová nedostatečnost, sucho v ústech, bolest v krajině břišní, zhoršení pocitu na zvracení, průjem, zácpa, pocení, svědění, svalová slabost, svalové záchvaty, svalové křeče, bolest svalů či kloubů, obtížné či bolestivé močení, obtíže při zahájení či kontrole močení, pocit paniky, pády, bolest nebo zhoršení bolesti, únava, pocit chladu, pocení tváře, nohou či chodidel, bolest na hrudi, změny chemického složení krve, mentální porucha a snížení tělesné hmotnosti.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

Infekce krevního oběhu, delirium (pocit duševní zmatenosti), psychotické poruchy (abnormální myšlení a vnímání), poruchy myšlení, abnormální sny, nesoudržnost (neschopnost pochopit smysl), ztráta vědomí, letargie (pasivita/problém vzbudit zájem), mozková příhoda, encefalopatie (mozkové poruchy), agresivita, abnormální srdeční rytmus, dýchací potíže, zažívací potíže, vyrážka, zánět svalů, bolesti zad, svalové záškuby, bolesti krku, akutní selhání ledvin, abnormální měření elektrické aktivity srdce (EKG), zvýšená tělesná teplota, obtíže při chůzi.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Prialt uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chemická a fyzikální stabilita před použitím byla prokázána po dobu 60 dnů při teplotě 37 °C.

Z mikrobiologického hlediska je přípravek nutno okamžitě po naředění převést do infuzní pumpy. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete jakýchkoli změn barvy, přítomnosti zákalu nebo pevných částic.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Prialt obsahuje

- Léčivou látkou je ziconotidum.
- Jeden ml roztoku obsahuje ziconotidum 25 mikrogramů (ve formě ziconotidi acetatas).
- Jedna injekční lahvička s 20 ml obsahuje ziconotidum 500 mikrogramů (ve formě ziconotidi acetatas).
- Dalšími složkami jsou methionin, chlorid sodný, voda na injekci, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

Jak přípravek Prialt vypadá a co obsahuje toto balení

Prialt je infuzní roztok (infuze). Roztok je čirý a bezbarvý. Prialt se dodává v balení s jednou injekční lahvičkou, která obsahuje 20 ml roztoku.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzolledamm 150-151
14199 Berlin
Německo

Výrobce:

HWI pharma services GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod k použití přípravku a zacházení s ním

Prialt se dodává jako čirý, bezbarvý roztok v injekčních lahvičkách k jednorázovému použití. Je třeba jej před podáním vizuálně prohlédnout, zdali v něm nejsou pevné částice nebo nedošlo-li k obarvení. Roztok se nesmí používat, pokud bude obarvený či zakalený nebo pokud se v něm objeví pevné částice.

Pouze pro jednorázové použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Když je zapotřebí naředění, Prialt se musí před použitím ředit asepticky injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) bez konzervačních přísad. Koncentrace použitého roztoku v infuzní pumpě nesmí být nižší než 5 µg/ml zikonotidu v externí pumpě a 25 µg/ml v interní pumpě.

Během přípravy roztoku a nakládání s ním a při doplňování pumpy se musí dodržovat přísně aseptické postupy. Pacient a poskytovatelé zdravotní péče se musí seznámit s manipulací s externími nebo interními infuzními systémy a uvědomovat si potřebu ochrany proti infekci.

Od výrobce se musí získat konkrétní pokyny pro používání pump.

Ukázalo se, že Prialt je chemicky a fyzikálně kompatibilní s implantabilní pumpou Synchromed a externí pumpou CADD-Micro při shora uvedených úrovních koncentrací. Chemická a fyzikální stabilita před použitím byla prokázána po dobu 14 dnů při teplotě 37 °C u pumpy Synchromed, kdy pumpa nebyla předtím vystavena působení léčivého přípravku. Počáteční náplň se proto musí vyměnit po 14 dnech.

Prialt byl stabilní po 60 dnů při 37 °C v pumpě Synchromed dříve vystavené působení léčivého přípravku. U pumpy CADD-Micro byla stabilita prokázána pro 21 dnů při pokojové teplotě.

Technické údaje slouží pouze pro informaci a nemají omezit volbu poskytovatele zdravotní péče. Pro dávkování zikonotidu se musí používat pumpy označené CE, které jsou ekvivalentní pumpě Synchromed a CADD-Micro.

Pumpy používané dříve k dávkování jiných léčivých přípravků se musí před naplněním zikonotidem třikrát propláchnout injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) bez konzervačních přísad. Je třeba minimalizovat vniknutí vzduchu do zásobníku či kazety pumpy, protože kyslík může zikonotid degradovat.

Před zahájením léčby se musí interní pumpa třikrát propláchnout 2 ml roztoku při 25 µg/ml. Koncentrace Prialtu v dosud nepoužité pumpě se může snížit díky adsorpci na povrch zařízení a/nebo ředěním zbytkovým prostorem zařízení. Proto po prvním použití Prialtu se musí nádržka vyprázdnit a znovu naplnit po 14 dnech. Následně je třeba pumpu vyprázdnit a doplnit každých 60 dnů.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Prialt 100 mikrogramů/ml infuzní roztok Ziconotidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Prialt a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Prialt podán
3. Jak se Prialt používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Prialt uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Prialt a k čemu se používá

Prialt obsahuje léčivou látku zikonotid, která patří do skupiny léčiv nazývaných analgetika nebo „látky tišící bolest“. Prialt se používá k léčbě závažné dlouhodobé bolesti u dospělých, kterým je nutné podávat látky tišící bolest intratekální injekcí (injekcí do prostoru, který obklopuje míchu a mozek).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude Prialt podán

Prialt Vám nesmí být podán

- Jestliže jste alergický(á) na zikonotid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže dostáváte protinádorové léky do prostoru okolo míchy.
- Jestliže u Vás v minulosti došlo při léčbě zikonotidem k pokusu o sebevraždu nebo k sebevražedným myšlenkám.

Upozornění a opatření

Pacienti mají podstoupit neuropsychiatrické vyšetření před a po zahájení intratekální léčby zikonotidem i během ní, a také neprodleně v případě výskytu jakýchkoli známek deprese. Ošetřovatelé mají okamžitě kontaktovat lékaře, pokud se u pacienta objeví příznaky potenciálně život ohrožující nežádoucí příhody.

Před podáním přípravku Prialt se poraďte se svým lékařem.

- Účinky dlouhodobé léčby Prialtem jsou v současné době nejisté a možnost toxických účinků na míchu nebyla vyloučena. Jestliže je nutná dlouhodobá léčba, může být potřeba pacienta monitorovat (dle rozhodnutí Vašeho lékaře).
- Jestliže dostáváte Prialt pomocí pumpy, kterou máte mimo tělo, je důležité, abyste jednou denně kontrolovali, zdali se v místě, kde kanyla vstupuje do Vašeho těla, neobjevují známky infekce.
- Jestliže zpozorujete jakékoliv známky infekce v okolí kanyly, například zarudnutí kůže, otok, bolest či výtok, musíte to neprodleně oznámit lékaři a požadovat léčbu infekce.
- Jestliže v oblasti okolo vstupu kanyly do těla vznikne citlivost na dotek bez známek infekce, požádejte o pomoc svého lékaře co nejdříve, protože citlivost na dotek může být časnou známkou infekce.
- Jestliže dostáváte Prialt pomocí pumpy, kterou máte mimo tělo, a dojde-li k odpojení jakékoliv části infuzních hadiček, musíte ihned kontaktovat svého lékaře nebo zdravotní sestru.

- Pokud trpíte kterýmkoliv z následujících příznaků: vysoká teplota, bolest hlavy, ztuhlost krku, únava, zmatenost, pocit nevolnosti, zvracení či příležitostné křeče, může se jednat o příznaky meningitidy (zánět mozkových blan). Prosím, ihned se obraťte se na svého lékaře, pokud by se u Vás objevil jakýkoliv ze shora uvedených příznaků.
- Jestliže zaznamenáte jakoukoliv závažnou změnu ve svém myšlení, náladě nebo paměti, oznamte to, prosím, svému lékaři.
- Pokud dostáváte chemoterapii, oznamte to, prosím, svému lékaři.
- Můžete mít zvýšenou hladinu enzymu kreatinkinázy v krvi. Přestože toto obvykle nezpůsobuje žádné příznaky či problémy, bude Váš lékař pravděpodobně sledovat jeho hladinu. Dále také můžete občas pocítit svalové problémy. Pokud je tomu tak, oznamte to neprodleně svému lékaři, aby mohl rozhodnout, zda pozastavit Vaši léčbu Prialtem.
- Neprodleně informujte svého lékaře, pokud po aplikaci léčby zaznamenáte jakýkoliv z následujících příznaků: náhlá dýchavičnost, dýchací potíže, bolest na hrudi, otoky očních víček, obličeje nebo rtů, vyrážka nebo svědění (zvláště pokud zasahují celé tělo). Může se jednat o známky závažné alergické reakce.
- U pacientů se silnou chronickou bolestí je vyšší pravděpodobnost sebevraždy a pokusu o sebevraždu než u celkové populace. Prialt může způsobovat či zhoršovat depresi u citlivých pacientů. Jestliže trpíte depresí nebo máte depresi v anamnéze, informujte prosím svého zdravotnického pracovníka před zahájením podávání Prialtu. Jestliže po zahájení podávání Prialtu zaznamenáte zhoršení deprese nebo máte jiné příznaky, které se týkají Vaší nálady, informujte prosím svého zdravotnického pracovníka.
- Můžete pociťovat ospalost nebo si nemusíte být plně vědom(a) okolního prostředí při aplikaci léčby. Pokud k tomu dojde, neprodleně to oznamte svému lékaři, aby mohl rozhodnout, zda pozastavit Vaši léčbu Prialtem.

Děti a dospívající

Podávání přípravku Prialt se u dětí a dospívajících nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a Prialt

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat (například baklofen používaný k léčbě svalových křečí, klonidin používaný k léčbě vysokého krevního tlaku, bupivakain používaný jako lokální anestetikum, morfin používaný na bolest, propofol používaný jako celkové anestetikum nebo jakýkoli lék, který se podává intratekální injekcí (injekcí do prostoru, který obklopuje míchu a mozek)). Jestliže používáte Prialt s určitými dalšími léčivy používanými k léčení bolesti, můžete se cítit ospalý(á).

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Podávání přípravku Prialt v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, se nedoporučuje.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Bylo hlášeno, že používání Prialtu způsobuje zmatenost a ospalost. Poradte se se svým lékařem, než začnete řídit vozidlo či obsluhovat stroj.

Přípravek Prialt obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v maximální doporučené intratekální dávce (21,6 mikrogramů za den), tj. v podstatě je „bez sodíku“.

3. Jak se Prialt používá

Vaši léčbu Prialtem bude řídit lékař, který má zkušenosti s podáváním léčiv do oblasti okolo míchy a s používáním interních a externích infuzních pump.

Doporučená výchozí dávka nepřekračuje 2,4 mikrogramu denně. Lékař může dávku přípravku Prialt velmi pomalu upravovat podle intenzity bolesti – může ji navyšovat max. o 2,4 mikrogramu za den. Maximální dávka je 21,6 mikrogramu/den. Na začátku Vaší léčby může lékař dávku zvyšovat každý 1 až 2 dny nebo více. Bude-li to nutné, dávka může být snížena nebo injekce zastavena, pokud budou nežádoucí účinky příliš velké.

Prialt se podává velmi pomalou kontinuální (nepřetržitou) injekcí do oblasti okolo míchy (intratekální podání). Lék bude podáván kontinuálně z pumpy, která je Vám buď implantována (zasazena) do břišní stěny nebo umístěna externě ve vaku na opasku. Lékař s Vámi projedná, který druh pumpy pro Vás bude nejvhodnější, a kdy bude zapotřebí si pumpu nechat znovu naplnit.

Úlevy od bolesti lze dosáhnout postupnými a velmi pomalými úpravami dávky přípravku Prialt. Pokud budete mít pocit, že cítíte příliš mnoho bolesti při používání Prialtu nebo že nežádoucí účinky jsou příliš velké, oznamte to svému lékaři.

Předtím, než budete používat Prialt, lékař může rozhodnout, že Vám pomalu přestane podávat opiáty (jiné typy léčivých přípravků používaných pro léčbu bolesti) do míchy a nahradí je alternativními léčivými přípravky na snížení bolesti.

Jestliže jste dostal(a) více Prialtu, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více Prialtu, než měl Váš lékař v úmyslu, možná se necítíte dobře kvůli takovým příznakům, jako jsou zmatenost, problémy s řečí, obtíže nalézt vhodné slovní vyjádření, nadměrný třes, točení hlavy, nadměrná ospalost nebo je Vám špatně od žaludku. V takovém případě se ihned obraťte na svého lékaře či nemocnici.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Jestliže zaznamenáte tyto závažné nežádoucí účinky, ihned informujte svého lékaře, protože můžete potřebovat neodkladné lékařské ošetření.

- Meningitida (může postihnout až 1 ze 100 pacientů) – představuje zánět mozkových blan a míchy, který obvykle způsobuje infekce. Příznaky meningitidy zahrnují bolest hlavy, ztuhlost krku, nesnášenlivost ostrého světla, horečku, zvracení, zmatenost a ospalost.
- Křeče (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů) – křeče (záchvaty) znamenají rychlý a nekontrolovatelný třes lidského těla. Během křečí dochází k opakovaným stahům a uvolněním svalů a může vést ke ztrátě vědomí člověka.
- Sebevražedné myšlenky nebo pokus o sebevraždu (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů).
- Rhabdomyolýza (může postihnout až 1 ze 100 pacientů) – představuje rozpad svalových vláken, který může vést až k poškození ledvin. Příznaky rhabdomyolýzy jsou abnormální barva moči (hnědě zbarvená), snížená tvorba moči, svalová slabost, bolesti svalů a svalová ztuhlost.
- Kóma (může postihnout až 1 ze 100 pacientů) – stav bezvědomí se zhoršenou schopností reakce nebo probuzení.

- Anafylaktická reakce (z dostupných údajů nelze četnost výskytu určit) – je závažná alergická reakce, jejímiž známkami jsou náhlá dýchavičnost, dýchací potíže, bolest na hrudi, otoky očních víček, obličeje nebo rtů, vyrážka nebo svědění (zvláště pokud zasahují celé tělo).

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

Zmatenost, závratě, rozmazané vidění, bolest hlavy, rychlé pohyby očí sem a tam, ztráta či poruchy paměti (zapomnětlivost), zvracení, pocit na zvracení, všeobecná slabost a ospalost.

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

Snížená chuť k jídlu, úzkost nebo zhoršení úzkosti, halucinace, neschopnost usnout či spát, rozrušení, ztráta orientace, deprese či zhoršení deprese, nervozita, náhlé změny nálady, změny duševního stavu (abnormální myšlení, zmatenost), paranoia (nadměrná vztahovačnost, podezřívavost), podrážděnost, zhoršení zmatenosti, potíže při učení, zapamatování či myšlení, nepřítomné či zhoršené reflexy, problémy vyjádřit se a rozumět slovům, nezřetelná mluva, obtíže s mluvením nebo ztráta schopnosti mluvit, netečnost, porucha rovnováhy či koordinace, pocit pálení, zvýšené abnormální pocity, snížená úroveň vědomí (nereaguje nebo je téměř v bezvědomí), uklidnění, obtíže s koncentrací, problémy s čichem, zvláštní či žádné chuťové vjemy, třes, mravenčení a brnění, dvojité vidění, poruchy vidění, nesnášenlivost světla, ušní šelesty (hučení v uších), závratě nebo pocit točení hlavy, točení hlavy či závratě ve stoji, nízký krevní tlak, dechová nedostatečnost, sucho v ústech, bolest v krajině břišní, zhoršení pocitu na zvracení, průjem, zácpa, pocení, svědění, svalová slabost, svalové záchvaty, svalové křeče, bolest svalů či kloubů, obtížné či bolestivé močení, obtíže při zahájení či kontrole močení, pocit paniky, pády, bolest nebo zhoršení bolesti, únava, pocit chladu, pocení tváře, nohou či chodidel, bolest na hrudi, změny chemického složení krve, mentální porucha a snížení tělesné hmotnosti.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

Infekce krevního oběhu, delirium (pocit duševní zmatenosti), psychotické poruchy (abnormální myšlení a vnímání), poruchy myšlení, abnormální sny, nesoudržnost (neschopnost pochopit smysl), ztráta vědomí, letargie (pasivita/problém vzbudit zájem), mozková příhoda, encefalopatie (mozkové poruchy), agresivita, abnormální srdeční rytmus, dýchací potíže, zažívací potíže, vyrážka, zánět svalů, bolesti zad, svalové záškuby, bolesti krku, akutní selhání ledvin, abnormální měření elektrické aktivity srdce (EKG), zvýšená tělesná teplota, obtíže při chůzi.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Prialt uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chemická a fyzikální stabilita před použitím byla prokázána po dobu 60 dnů při teplotě 37 °C.

Z mikrobiologického hlediska je přípravek nutno okamžitě po naředění převést do infuzní pumpy. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete jakýchkoli změn barvy, přítomnosti zákalu nebo pevných částic.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Prialt obsahuje

- Léčivou látkou je ziconotidum.
- Jeden ml roztoku obsahuje ziconotidum 100 mikrogramů (ve formě ziconotidi acetat).
- Jedna injekční lahvička s 1 ml obsahuje ziconotidum 100 mikrogramů; jedna injekční lahvička s 2 ml obsahuje 200 mikrogramů; jedna injekční lahvička s 5 ml obsahuje 500 mikrogramů.
- Dalšími složkami (pomocnými látkami) jsou methionin, chlorid sodný, voda na injekci, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

Jak přípravek Prialt vypadá a co obsahuje toto balení

Prialt je infuzní roztok (infuze). Roztok je čirý a bezbarvý. Prialt se dodává v balení s jednou injekční lahvičkou, která obsahuje 1 ml, 2 ml nebo 5 ml roztoku. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzolledamm 150-151
14199 Berlin
Německo

Výrobce:

HWI pharma services GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod k použití přípravku a zacházení s ním

Prialt se dodává jako čirý, bezbarvý roztok v injekčních lahvičkách k jednorázovému použití. Je třeba jej před podáním vizuálně prohlédnout, zdali v něm nejsou pevné částice nebo nedošlo-li k obarvení. Roztok se nesmí používat, pokud bude obarvený či zakalený nebo pokud se v něm objeví pevné částice.

Pouze pro jednorázové použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Když je zapotřebí naředění, Prialt se musí před použitím ředit asepticky injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) bez konzervačních přísad. Koncentrace použitého roztoku v infuzní pumpě nesmí být nižší než 5 µg/ml zikonotidu v externí pumpě a 25 µg/ml v interní pumpě.

Během přípravy roztoku a nakládání s ním a při doplňování pumpy se musí dodržovat přísně aseptické postupy. Pacient a poskytovatelé zdravotní péče se musí seznámit s manipulací s externími nebo interními infuzními systémy a uvědomovat si potřebu ochrany proti infekci.

Od výrobce se musí získat konkrétní pokyny pro používání pump.

Ukázalo se, že Prialt je chemicky a fyzikálně kompatibilní s implantabilní pumpou Synchromed a externí pumpou CADD-Micro při shora uvedených úrovních koncentrací. Chemická a fyzikální stabilita před použitím byla prokázána po dobu 14 dnů při teplotě 37 °C u pumpy Synchromed, kdy pumpa nebyla předtím vystavena působení léčivého přípravku. Počáteční náplň se proto musí vyměnit po 14 dnech.

Prialt byl stabilní po 60 dnů při 37 °C v pumpě Synchromed dříve vystavené působení léčivého přípravku. U pumpy CADD-Micro byla stabilita prokázána pro 21 dnů při pokojové teplotě.

Technické údaje slouží pouze pro informaci a nemají omezit volbu poskytovatele zdravotní péče. Pro dávkování zikonotidu se musí používat pumpy označené CE, které jsou ekvivalentní pumpě Synchromed a CADD-Micro.

Pumpy používané dříve k dávkování jiných léčivých přípravků se musí před naplněním zikonotidem třikrát propláchnout injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) bez konzervačních přísad. Je třeba minimalizovat vniknutí vzduchu do zásobníku či kazety pumpy, protože kyslík může zikonotid degradovat.

Před zahájením léčby se musí interní pumpa třikrát propláchnout 2 ml roztoku při 25 µg/ml. Koncentrace Prialtu v dosud nepoužité pumpě se může snížit díky adsorpci na povrch zařízení a/nebo ředěním zbytkovým prostorem zařízení. Proto po prvním použití Prialtu se musí nádržka vyprázdnit a znovu naplnit po 14 dnech. Následně je třeba pumpu vyprázdnit a doplnit každých 60 dnů.