

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prialt 25 mikrogrammi/ml infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml lahust sisaldab 25 µg zikonotiidi (atsetaadina).

Iga 20 ml viaal sisaldab 500 µg zikonotiidi (atsetaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus (infusioon).

Selge, värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Prialt on näidustatud tugeva, kroonilise valu raviks täiskasvanutele, kes vajavad intratekaalset (IT) analgeesiat.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Zikonotiid-ravi võivad rakendada ainult ravimpreparaatide intratekaalse (IT) manustamise kogemusega arstid.

Enne ja pärast intratekaalse zikonotiidi manustamise alustamist, intratekaalse zikonotiidi kasutamise ajal ning kohe, kui ilmnevad mistahes depressiivsuse sümptomid, peavad patsiendid läbima neuropsühhiaatrilise hindamise (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Annustamine

Algannus

Zikonotiidi annustamist ei tohi alustada *suurema annusega kui* 2,4 µg ööpäevas ja see tuleb tiitrida patsiendile individuaalselt vastavalt valuvaigistavale toimele ning kõrvaltoimetele.

Annuse tiitrimine

Igal annuse tiitrimisel tuleb vajalikku annust hinnata ja uue annuse saavutamiseks reguleerida pumba voolukiirust vastavalt vajadusele.

Patsiendi annust võib tiitrida $\leq 2,4$ µg kaupa ööpäevas, maksimaalse annuseni 21,6 µg ööpäevas. Minimaalne annuse suurendamise intervall on 24 tundi; soovitatav intervall on ohutuse eesmärgil 48 tundi või enam.

Maksimaalne annus on 21,6 µg ööpäevas (0,49 µg/h).

Ravivastuse tekkimisel on mediaanne annus ligikaudu 6,0 µg ööpäevas ja platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes vajas ligikaudu 75% ravivastusega patsientidest annust $\leq 9,6$ µg ööpäevas. Kuid

kliiniline praktika on näidanud, et tõsiste kõrvaltoimete vähendamiseks võivad ravivastusega patsiendid vajada väiksemaid igapäevaseid annuseid, ligikaudu 3,0...4,5 µg ööpäevas või vähem.

Intratekaalse zikonotiidi annust tuleb kohandada vastavalt valu tugevusele, patsiendi ravivastusele ning kõrvaltoimete tekkele.

Üldine kõrvaltoimete vähendamine

Kõrvaltoimete korral võib annuse vajadusel langetada ükskõik millisele tasemele (sh võib infusiooni peatada).

Peatamise reegel

Ravi tuleb katkestada, kui toime puudub või on ebapiisav, mis tähendab valu vähenemist vähem kui 20% maksimaalse talutava annuse juures. Alati tuleb arstil individuaalselt hinnata kasu/riski suhet.

Neerufunktsiooni häire

Neerufunktsiooni häirega patsientidel pole uuringuid läbi viidud. Neerufunktsiooni häirega patsientidele tuleb zikonotiidi manustada ettevaatlikult.

Maksafunktsiooni häire

Maksafunktsiooni häirega patsientidel pole uuringuid läbi viidud. Maksafunktsiooni häirega patsientidele tuleb zikonotiidi manustada ettevaatlikult.

Vanemaealised patsiendid (≥ 65 aastat)

Vanemaealistel täiskasvanutel ei ole annuse kohandamine vajalik. Kuid arvesse tuleb võtta, et neeru- ja/või maksafunktsiooni häireid on sagedamini patsientidel vanuses ≥ 65 aastat.

Lapsed

Zikonotiidi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole tõestatud.

Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Intratekaalne.

Zikonotiidi tuleb manustada püsiinfusioonina intratekaalkateetri kaudu, kasutades välist või implanteeritud mehhaanilist infusioonipumpa, millega on võimalik infundeerida täpne kogus ravimit. Et intratekaalruumi pikaajalisel kateteriseerimisel on meningiidi risk suurem välist kateetrisüsteemi kasutades, soovitatakse zikonotiidi pika perioodi vältel manustades kasutada kehasiseseid süsteeme (vt lõik 4.4). Välist kateetrisüsteemi tuleks kasutada ainult juhul, kui sisemist süsteemi ei saa implanteerida.

Kui vajatakse väikeseid zikonotiidi annuseid (näiteks tiitrimist alustades), tuleb zikonotiidi lahjendada säilitusainevaba naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Kasutamine samaaegselt IT keemiaraviga (vt lõik 4.5).

Anamneesis varasem zikonotiidiga seotud psühhoos.

Anamneesis zikonotiidiga seotud enesetapukatse või -mõtted (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

Infektsioon mikroinfusiooni süstekohas, kalduvus kontrollimatule veritsusele ning spinaalkanali obstruktsioon, mis takistab liikvori tsirkulatsiooni.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne ja pärast intratekaalse zikonotiidi manustamise alustamist, intratekaalse zikonotiidi kasutamise ajal ning kohe, kui ilmnevad mistahes depressiivsuse sümptomid, peavad patsiendid läbima neuropsühhiaatrilise hindamise (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.8).

Hooldaja peab võtma raviarstiga ühendust kohe, kui patsiendil tekivad potentsiaalselt eluohtlikud kõrvaltoimed.

Pikaajaline kasutamine

Kuigi zikonotiidi on uuritud pikaajalistes, avatud tõhususe ja ohutuse kliinilistes uuringutes, pole läbiviidud kontrollitud uuringud kestnud kauem kui 3 nädalat (vt lõik 5.1). Võimalik pikaajaline toksiline toime seljaaju ei ole välistatud ja seda puudutavad kliinilised andmed on piiratud (vt lõik 5.3). Seetõttu on ravimit pikaajaliselt kasutades vajalik ettevaatus.

Infektsioonirisk

Ravimpreparaatide intratekaalsel (IT) manustamisel on risk raskekujuliste infektsioonide (näiteks meningiit) tekkeks, mis võivad osutuda eluohtlikeks. Kateetri kanali kaudu või infusioonisüsteemi tahtmatu kontaminatsiooni tagajärjel organismi tunginud haigustekitajate põhjustatud meningiit on teada tüsistus, mis võib tekkida ravimite intratekaalsel manustamisel, eelkõige kehavälisel süsteemi kasutades.

Patsiendid ja arstid peavad olema tähelepanelikud meningiidi tüüpkaebuste ja -sümptomite suhtes.

Kateetri otsa optimaalset intratekaalset asetust ei ole kindlaks määratud. Kateetri paigutamine madalamale, nt lumbaaltasemele, võib vähendada zikonotiidiga seotud neuroloogiliste kõrvaltoimete esinemissagedust. Seetõttu tuleb kateetri otsa asukoht hoolikalt läbi mõelda, et võimaldada piisavat juurdepääsu seljaaju notsitseptiivsetesse segmentidesse ja samal ajal vähendada ravimpreparaadi kontsentratsioone peaaegu tasemel.

Samaaegset süsteemset keemiaravi ja IT zikonotiidi on saanud vaid väike arv patsiente. Süsteemset keemiaravi saavatele patsientidele tuleb zikonotiidi manustada ettevaatusega (vt lõik 4.5).

Kreatiini kinaasi tasemete tõus

Intratekaalset zikonotiid-ravi saavatel patsientidel suureneb sageli kreatiini kinaasi aktiivsus, mis on üldjuhul asümptomaatiline. Kreatiini kinaasi aktiivsuse progressiivne suurenemine ei ole aga tavaline. Soovitav on jälgida kreatiini kinaasi aktiivsust. Püsiva tõusu või kaasneva müopaatia või rabdomüolüüsi kliiniliste nähtude korral tuleks kaaluda zikonotiidi ära jätmist.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Kliiniliste uuringute käigus ei ole täheldatud ülitundlikkusreaktsioone (sh anafülaksiat) ning zikonotiidi intratekaalsel manustamisel tundub immunogeensus olevat vähene. Siiski ei saa raskekujuliste allergiliste reaktsioonide teket välistada ja anafülaktiliste reaktsioonide kohta on saadud spontaanseid teateid.

Kognitiivsed ja neuropsühhiaatrilised kõrvaltoimed

Zikonotiidiga ravitud patsientidel tekib sageli kognitiivseid ja neuropsühhiaatrilisi kõrvaltoimeid, eelkõige segasust. Kognitiivsed häired kaovad tüüpilisel juhul mõnenädalase ravi järel. Zikonotiidiga ravitud patsientidel on teatatud ägedatest psühhiaatriliste häirete episoodidest, nagu näiteks

hallutsinatsioonid, paranoilised reaktsioonid, vaenulikkus, agressiivsus, psühhoos ja maniakaalsed reaktsioonid. Kognitiivsete häirete või neuropsühhiaatriliste kõrvaltoimete sümptomite või kaebuste tekkides tuleks zikonotiidi annuseid vähendada või ravi katkestada, samas tuleb mõelda ka teistele võimalikele põhjustele. Zikonotiidi kognitiivsed toimed on pöörduvad üldjuhul 1.–4. nädalal pärast ravi ära jätmist, kuid osal juhtudel võivad jääda püsima. Enne ja pärast intratekaalse zikonotiidi kasutamise alustamist on soovitatav teha patsientidele neuropsühhiaatriline hindamine.

Tugeva kroonilise valuga patsientide seas tuleb üldpopulatsiooniga võrreldes sagedamini ette enesetappe ja enesetapukatseid. Zikonotiid võib põhjustada või süvendada depressiooni, mistõttu selle suhtes tundlikel patsientidel suureneb ka enesetapurisk. Patsientidel, kellel on enne ravi alustamist anamneesis suitsiidikäitumisega seotud juhtusid, on teadaolevalt suurem risk enesetapumõtete või -käitumise tekkeks ning neid tuleb ravi ajal tähelepanelikult jälgida. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb juhendada enesetapumõtete või -käitumise märkide tekkimisel otsima arstiabi. Patsientidele, kellel on anamneesis varasem zikonotiidiga seotud enesetapukatse, ei tohi zikonotiidi uuesti manustada. Zikonotiid on vastunäidustatud zikonotiidiga seotud enesetapukatsete või -mõtete anamneesi korral (vt lõik 4.3).

Kesknärvisüsteemi pidurdamine

Zikonotiid on põhjustanud teadvuse taseme langust. Üldiselt jääb patsient teadvusele ja hingamine ei pidurdu. See kõrvaltoime võib ise mööduda, kuid zikonotiid tuleks siiski kuni olukorra lahenemiseni ära jätta. Nendel patsientidel ei soovitata zikonotiid-ravi uuesti alustada. Peale selle tuleks kaaluda samaaegselt võetavate kesknärvisüsteemi depressantide ärajätmist, sest ka need ravimid võivad teadvuse taset langetada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Zikonotiidiga ei ole tehtud spetsiifilisi ravimite koostoimete kliinilisi uuringuid. Zikonotiidi väike kontsentratsioon plasmas, ainevahetus organismis laialt levinud peptidaaside vahendusel ja suhteliselt vähene seonduvus plasmavalkudega (vt lõik 5.2) teeb ainevahetusel põhinevad ja plasmavalkudelt väljatõrjumisega seotud koostoimed zikonotiidi ja teiste ravimite vahel ebatõenäoliseks.

Puuduvad kliinilised andmed koostoimete kohta IT keemiaravi ja IT zikonotiidi vahel. Zikonotiidi ja IT keemiaravi ei tohi koos kasutada (vt lõik 4.3).

Samaaegset süsteemset keemiaravi ja IT zikonotiidi on saanud vaid väike arv patsiente. Süsteemset keemiaravi saavatele patsientidele tuleb zikonotiidi manustada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Spetsiifiliselt peptidaase/proteaase mõjutavad ravimid ei avalda tõenäoliselt toimet zikonotiidi sisaldusele plasmas. Väga vähestele kliinilistele uurimustele tuginedes ei ole ei angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritel (näiteks benasepriil, lisinopriil ja moeksipriil) ega HIV proteaasi inhibiitoritel (näiteks ritonaviir, sakvinaaviir, indinaviir) ilmset mõju zikonotiidi sisaldusele plasmas.

Zikonotiid ei toimi opiaadireseptoritesse. Kui zikonotiid-ravi alustades lõpetatakse opiaatide kasutamine, tuleks opiaadid ära jätta järk-järgult. Kui soovitakse opiaatide intratekaalset manustamist lõpetada, tuleks opiaatide intratekaalset infusiooni mõne nädala jooksul järk-järgult vähendada ja ravim asendada farmakoloogiliselt ekvivalentsetes annustes suukaudsete opiaatidega. IT zikonotiidi võib IT morfiini stabiilsetele annustele (vt lõik 5.1) lisada, kuid tuleb olla tähelepanelikum, sest vaatamata väikestele zikonotiidi annustele täheldati uuringus 202 neuropsühhiaatriliste kõrvaltoimete (segasus/mõtlemishäired, paranoilsed reaktsioonid ja hallutsinatsioonid ning kõnnakuhäired) sagenemist ning osad neist kõrvaltoimetest on olnud tõsised. IT zikonotiidi lisamisel IT morfiinile on täheldatud ka oksendamise ja anoreksia ning perifeersete tursete teket. IT morfiini stabiilsete annuste lisamine IT zikonotiidile oli paremini talutav (on teatatud prurituse tekkest) (vt lõik 5.1).

Somnolentsuse sagedasemat teket on täheldatud zikonotiidi manustamisel samaaegselt süsteemse baklofeeni, klonidiini, bupivakaiini või propofooliga, seetõttu on praegu soovitatav neid samaaegselt mitte kasutada.

Puuduvad andmed partsiaalsete opioidi agonistide (näiteks buprenorfiin) ja zikonotiidi samaaegse kasutuse kohta.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Zikonotiidi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või neid on piiratud hulgal.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Zikonotiidi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas zikonotiid/metaboliidid imenduvad rinnapiima.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või Prialtiga ravi katkestamine/jätkamine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Zikonotiidi mõju hindamiseks fertiilsusele ei ole inimestel spetsiaalseid uuringuid läbi viidud. Rottide emas- ja isasloomade fertiilsuse uuringus toimet isasloomadele ei esinenud, kuid emasloomadel esines kollaskeha, implantatsioonikohtade ja elusembrüote arvu vähenemist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Prialt mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Zikonotiid võib põhjustada segasust, somnolentsust ja teisi neuroloogilisi kõrvaltoimeid, mistõttu peab patsientidele soovutama nende nähtude tekkides mitte juhtida autot ega töötada masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Zikonotiidi ohutust intratekaalse püsiinfusioonina manustades on uuritud rohkem kui 1400 patsiendil, kes on osalenud ägeda ja kroonilise valu kliinilistes uuringutes. Ravimit on manustatud ühetunnise boolusinfusioonina kuni üle 6-aastase püsikasutusena. Manustamise kestuse mediaan oli 43 päeva. Infusioonikiirus varieerus vahemikus 0,03...912 µg ööpäevas, lõppannuse mediaan oli 7,2 µg ööpäevas.

Kliinilistes uuringutes tekkis kõrvaltoimeid 88% patsientidest. Pikaajalistes kliinilistes uuringutes olid kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks pearinglus (42%), iiveldus (30%), nüstagm (23%), segasusseisund (25%), kõnnakuhäired (16%), mäluhäired (13%), ähmane nägemine (14%), peavalu (12%), astenia (13%), oksendamine (11%) ja uimasus (10%). Enamik kõrvaltoimetest olid kerge kuni keskmise raskusega ja aja jooksul mööduvad.

Kõrvaltoimete tabel

Kui ei ole teisiti märgitud, on tabelis esitatud nende kõrvaltoimete esinemissagedus, millest on teatatud zikonotiidi intratekaalse manustamise kliinilistes uuringutes (lühiajaline ja pikaajaline kasutus). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud esinemissageduse vähenemise järjekorras.

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid			sepsis, meningiit	
Immuunsüsteemi häired				anafülaktiline reaktsioon ^a
Ainevahetus- ja toitumishäired		isulangus, isutus		
Psühhiaatrilised häired	segasusseisund	ärevus, kuulmishallutsinatsioonid, unetus, agiteeritus, orientatsioonihäired, hallutsinatsioonid, nägemishallutsinatsioonid, depressioon, paranoia, ärrituvus, depressiooni süvenemine, närvilisus, meeoleolu labiilsus, vaimse seisundi muutused, ärevuse süvenemine, segasuse süvenemine	deliirium, psühhootilised häired, enesetapumõtted, enesetapukatse, mõtte katkestus, ebatavalised unenäod, agressiivsus	
Närvisüsteemi häired	pearinglus, nüstagm, mäluhäired, peavalu, somnolentsus	düsartria, amneesia, maitsehäired, treemor, tasakaaluhäired, ataksia, afaasia, põletustunne, sedatsioon, paresteesia, hüpasteesia, tähelepanuhäired, kõnehäired, arefleksia, koordinatsioonihäired, posturaalne pearinglus, kognitiivsed häired, hüpersteesia,	inkoherentsus, teadvuse kadu, kooma, stuupor, krambid, aju veresoonekonna äge haigus, entsefalopaatia	

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
		hüporefleksia, maitsetundetus, teadvuse taseme langus, tundeäired, parosmia, vaimse võimekuse langus		
Silma kahjustused	ähmane nägemine	topeltnägemine, nägemishäired, valguskartlikkus		
Kõrva ja labürindi kahjustused		vertiigo, tinnitus		
Südame häired			kodade virvendus	
Vaskulaarsed häired		ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		düsnoe	respiratoorne distress	
Seedetrakti häired	iiveldus, oksendamine	kõhulahtisus, suukuivus, kõhukinnisus, iivelduse ägenemine, ülakõhuvalu	düspepsia	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		nahasügelus, suurenenud higistamine	nahalööve	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		jäsemevalu, lihasevalu, lihasespasmid, lihasekrampid, lihasnõrkus, liigesevalu, perifeersed tursed	rabdomüolüüs, müosiit, seljavalu, lihastõmbused, kaelavalu	
Neerude ja kuseteede häired		kusepeetus, urineerimistakistus, düsuuria, kusepidamatus	äge neerupuudulikkus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	kõnnakuhäired, asteenia	väsimus, palavik, letargia, perifeersed tursed, treemor, kukkumine, valu rinnus, külmatunne, valud, pingesolek, valu ägenemine	käimiskäimised	

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Uuringud		vere kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse tõus, kehakaalulangus	ebanormaalne EKG, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus, seerumi kreatiini fosfokinaasi MM fraktsiooni suurenemine, kehatemperatuuri tõus	

a. Spontaansete teadete põhjal.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Meningiit

Ravimite intratekaalse manustamisega kaasneb potentsiaalsete tõsiste infektsioonide, nt meningiidi tekkimise risk, mis võib olla eluohtlik. Patsiendid ja arstid peavad olema valvsad meningiidi tüüpiliste sümptomite ja nähtude suhtes (vt lõik 4.4).

Kreatiini fosfokinaasi taseme tõus

Kreatiini fosfokinaasi taseme tõusud olid tavaliselt asümptomaatilised. Soovitav on kreatiini fosfokinaasi taset jälgida. Kreatiini fosfokinaasi taseme progresseeruva või olulise tõusu korral seoses müopaatia või rabdomüolüüsi kliiniliste nähtudega tuleb kaaluda zikonotiidravi katkestamist (vt lõik 4.4).

Kesk närvisüsteemis avalduvad kõrvaltoimed

Zikonotiidiga ravitavatel patsientidel esineb sageli tunnetuslikke ja neuropsühhiaatrilisi kõrvaltoimeid. Tunnetusvõime halvenemine tekib tavaliselt pärast mitu nädalat kestnud ravi. Zikonotiidiga ravitavatel patsientidel on esinenud ägedaid psüühikahäireid, näiteks hallutsinatsioone, paranoilisi reaktsioone, vaenulikkust, agressiivsust, deliiriumi, psühhoosi ja maanilisi reaktsioone. Tunnetusvõime halvenemise nähtude või sümptomite või neuropsühhiaatrilise kõrvaltoime tekkimisel tuleb zikonotiidi annust vähendada või selle kasutamine katkestada, aga arvesse tuleb võtta ka muid sellele kaasa aidanud põhjusi. Zikonotiidi tunnetuslikud toimed on tüüpiliselt pöörduvad 1–4 nädala jooksul pärast ravimi kasutamise lõpetamist, kuid võivad mõnel juhul ka püsima jääda. Olemasolevad andmed ei välista zikonotiidi kasutamisel esinevat suurenenud suitsiidiriski. Prialt on vastunäidustatud patsientidele, kellel on anamneesis zikonotiidiga seotud enesetapukatseid või -mõtteid (vt lõik 4.3). Patsientidel on soovitatav enne ja pärast intratekaalse zikonotiidiga ravi alustamist läbida neuropsühhiaatriline hindamine (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Intravenoosse infusiooni uuringutes manustati tervetele meessoost vabatahtlikele zikonotiidi annuses kuni 70 000 µg ööpäevas või soovitatud maksimaalsest ööpäevasest intratekaalsest infusiooniansusest 3200 korda suuremaid annuseid. Posturaalset hüpotensiooni täheldati peaaegu kõigil isikutel, kes said suurtes annustes intravenoosset zikonotiidi.

Maksimaalne soovitud intratekaalne annus on 21,6 µg ööpäevas. Kliinilistes uuringutes kasutatud maksimaalne intratekaalne zikonotiidi annus oli 912 µg ööpäevas. See saavutati ravimi annust 7 päeva jooksul tiitrides.

Sümptomid

Ühes kliinilises uuringus manustati ühele vähihaigele meespatsiendile juhuslikult IT zikonotiidi üleannus 744 µg 24 tunni jooksul (31 µg tunnis). Seejärel jätkati uuesti ravi ettenähtud annustega pärast seda, kui valuskoor oli visuaal-analoogse skaala (VASPI, *Visual Analog Scale of Pain Intensity*) järgi langenud 82 mm-lt 2,5 mm-le. Osal patsientidel, kes said maksimaalsest soovitud annusest suuremaid intratekaalseid annuseid, täheldati farmakoloogiliste toimete tugevnemist. Muuhulgas tekkis ataksia, nüstagm, peeringlus, stuupor, teadvuse taseme langus, lihasespasmid, segasusseisund, sedatsioon, hüpotensioon, afaasia, kõnehäired, iiveldus ja oksendamine. Puudusid viited hingamise pärssimisele. Enamik jälgimisel olnud patsientidest taastus 24 tunni jooksul pärast ravimi ära jätmist.

Ravi

Üleannuse saanud patsientidel tuleb rakendada üldisi toetavaid ravivõtteid kuni tugevnenud farmakoloogiliste toimete taandumiseni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: analgeetikumid, muud analgeetikumid ja antipüreetikumid, ATC-kood: N02BG08

Toimemehhanism

Zikonotiid on ω -konopeptiidi sünteetiline analoog, MVIIA, mida leidub meremao *Conus magus* mürgis. Zikonotiid on N-tüüpi kaltsiumikanali blokaator (NCCB). NCC-d reguleerivad neurotransmitterite vabanemist spetsiifilistes neuronite populatsioonides, mis vastutavad valu spinaalse töötluuse eest. Nende neuronaalsete NCC-dega seondues pärsib zikonotiid pingest sõltuvat kaltsiumi sissevoolu primaarsetesse notsitseptiivsetesse aferentsetesse närvilõpmetesse seljaaju dorsaalse sarve pindmistes kihtides. Selle toime tulemusena pärsitakse neurotransmitterite vabanemist (sh substants P) ja sellega valusignaali ülekannet seljaajus.

Farmakodünaamilised toimed

Kuigi 1 tund pärast IT manustamist on täheldatud statistiliselt olulist seost ja usaldusväärset korrelatsiooni ajuvedeliku (CSF) ravimisisalduse (AUC, C_{max}) ja kliinilise vastusreaktsiooni vahel, pole annuse, kontsentratsiooni ja vastusreaktsiooni vahelist suhet täpselt kindlaks tehtud. Paljudel ravile alluvatel patsientidel saabub maksimaalne valuvaigistav toime mõne tunni jooksul pärast sobiva annuse manustamist. Kuid osal patsientidel võib maksimaalse toime saabumine viibida. Pidades silmas valuvaigistava toime ja kõrvaltoimete teket samade annuste puhul, on soovitatavaks minimaalseks annuste intervalliks 24 tundi; soovitatav intervall on ohutuse eesmärgil 48 tundi või enam. Kõrvaltoimete ravis võib annust vajadusest lähtuvalt langetada ükskõik millisele tasemele (sh infusiooni peatada).

Närvisüsteemi kõrvaltoimed, eelkõige peeringlus, iiveldus ja kõnnakuhäired tunduvad olevat korrelatsioonis toimeaine sisaldusega ajuvedelikus, kuigi kindlat seost ei ole kinnitatud.

Madal kontsentratsioon plasmas IT infusiooni ajal tuleneb soovitatult madalatest IT infusiooniannustest ja suhteliselt kiirest plasma kliirensist (vt lõik 5.2). Seetõttu peaksid süsteemse imendumisega seotud farmakoloogilised toimed olema minimaalsed.

Ravivastuse tekkimisel on mediaanne annus ligikaudu 6,0 µg ööpäevas ja platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes vajas ligikaudu 75% ravivastusega patsientidest annust $\leq 9,6$ µg ööpäevas. Kuid kliiniline praktika on näidanud, et tõsiste kõrvaltoimete vähendamiseks võivad ravivastusega patsiendid vajada väiksemaid igapäevaseid annuseid, ligikaudu 3,0...4,5 µg või vähem.

Raskete kõrvaltoimete tekke vähendamiseks on soovitatav väike algannus ning aeglane tiitrimine, võttes alati arvesse kitsast terapeutilist akent. Soovitatav on maksimaalne annus 21,6 µg ööpäevas.

Kliinilistes uuringutes on aga täheldatud, et patsiendid, kes taluvad annuseid 21,6 µg ööpäevas pärast aeglast annuse tiitrimist 3-4-nädalase perioodi vältel, taluvad suuri annuseid kuni 48,0 µg ööpäevas üldiselt hästi.

Puuduvad tõendid, et patsientidel kujuneks zikonotiidi suhtes farmakoloogiline tolerantsus. Sellele vaatamata ei saa piiratud andmete tõttu tolerantsuse teket täielikult välistada. Intratekaalkateetri läbitavuse kontrolli tuleks kaaluda, kui zikonotiidi vajadus pidevalt suureneb, kuid seisund ei parane ja kõrvaltoimed ei sagene.

Alternatiivseid annustamisskeeme, sealhulgas annustamise alustamist zikonotiidi väiksemate annustega ja boolusannuste manustamist, on uuritud vähestes kirjanduses kirjeldatud uuringutes.

Boolusannuste manustamise uuringute kohaselt võib boolusannuste manustamine aidata paremini välja selgitada patsiente, kellele võib olla kasulik zikonotiidi pikaajaline kasutamine, kuid boolusannus võib põhjustada rohkem kõrvaltoimeid kui pideva infusiooni manustamine. Need uuringud näitavad nende zikonotiidi alternatiivsete manustamisviiside võimalikkust, kuid patsientide vähese arvu tõttu ei ole need tulemused veenvad ning nende alternatiivsete annustamisskeemide kindlaks soovitamiseks ei ole praegu piisavalt tõendeid.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Zikonotiidiga on läbi viidud kolm platseeboga kontrollitud uuringut.

Kaks lühiajalist uuringut, 95-001 (vähivalu) ja 96-002 (mitte-vähivalu), kus osales 366 patsienti, on tõestanud intratekaalse zikonotiidi efektiivsust tugeva, kroonilise valu ravis. Primaarset efektiivsusnäitajat hinnati visuaal-analoogse valuskaala (VASPI) skoori protsentuaalse muutuse järgi. Need uuringud olid lühiajalise kestusega (vastavalt 5 ja 6 päeva) ning nendes tõsteti annuseid kiiremini ja kasutati suuremaid annuseid kui lõigus 4.2 soovitatud.

Uuringu 95-001 efektiivsuse tulemused (vähivalu ja mitte-vähivalu, Staats *et al.* 2004)

Näitaja	Algselt määratud ravi		p-väärtus
	Zikonotiid (n = 71)	Platseebo (n = 40)	
Keskmine VASPI skoor uuringu alguses mm-tes (SD)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	-
Keskmine VASPI skoor annuse esmakordse suurendamise järel mm-tes (SD)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	-
VASPI skoori paranemine %-des annuse esmakordse suurendamise järel (SD)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Ravile allujad ^a n (%)	34 (47,9%)	7 (17,5%)	0,001
Zikonotiidi algannus	9,6 µg ööpäevas (0,4 µg/h)		
Tiitrimissagedus	Iga 12 h järel		
Muudetud ^b algannus	2,4 µg ööpäevas (0,1 µg/h) või vähem		
Muudetud ^b tiitrimissagedus	Iga 24 h järel kuni maksimaalse annuse või analgeesia saavutamiseni		
Annus tiitrimise lõppedes (µg/h)			
Keskmine	0,91		
Mediaan	0,60		
Vahemik	0,074...9,36		

^a Ravile alluvatena defineeriti järgmisi patsiente: 1) kellel tekkis $\geq 30\%$ VASPI skoori langus võrreldes algnäitajaga; 2) kes said samaaegselt stabiilses või vähenevas annuses opioidseid valuvaigisteid; ja 3) kellel opiaate kasutades ei muudetud opiaadi tüüpi eelinfusioonist alates.

^b Suurest hulgast neuroloogilistest kõrvaltoimetest tingitud ravi katkestamiste suure määra tõttu tuli uuringuplaani parema taluvuse huvides muuta. Kõrvaltoimed olid pöörduvad ning nende esinemine vähenes algannuse ning tiitrimissageduse vähenemisega.

Uuringu kestus: viis päeva.

SD – standardhälve.

Uuringu 96-002 efektiivsuse tulemused (mitte-vähivalu; Wallace *et al.* 2006)

Näitaja	Algselt määratud ravi		p-väärtus
	Zikonotiid (n = 169) ^b	Platseebo (n = 86)	
Keskmine VASPI skoor uuringu alguses mm-tes (SD)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	-
Keskmine VASPI skoor annuse esmakordse suurendamise järel mm-tes (SD)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	-
VASPI skoori paranemine %-des annuse esmakordse suurendamise järel (SD)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Ravile allujad ^a n (%)	57 (33,7%)	11 (12,8%)	< 0,001
Zikonotiidi algannus	9,6 µg ööpäevas (0,4 µg/h)		
Tiitrimissagedus	Iga 24 h järel kuni analgeesia või maksimaalse annuse saavutamiseni või kõrvaltoime tekkeni		
Tiitrimisaeg (h) ja annus (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		
Muudetud ^c algannus	2,4 µg ööpäevas (0,1 µg/h)		
Muudetud ^c tiitrimissagedus	Iga 24 h järel kuni maksimaalse annuse või analgeesia saavutamiseni		
Muudetud ^c tiitrimisaeg (h) ja annus (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		
Annus tiitrimise lõppedes (µg/h)			
	Keskmine 1,02 Mediaan 0,50 Vahemik 0,019...9,60		

^aRavile alluvatena defineeriti järgmisi patsiente: 1) kellel tekkis $\geq 30\%$ VASPI skoori langus võrreldes algnäitajaga; 2) kes said samaaegselt stabiilses või vähenevas annuses opioidseid valuvaigisteid; ja 3) kellel opiaate kasutades ei muudetud opiaadi tüüpi eelinfusioonist alates.

^b164 patsiendil määrati zikonotiidi VASPI skoor tiitrimise lõppedes.

^cSuurte annuste korral tekkinud kõrvaltoimete tõttu tuli uuringuplaani parema taluvuse huvides muuta. Uuringu kestus: kuus päeva, millele järgnes 5-päevane säilitusravi ambulatoorselt zikonotiidiga ravile vastajatega.

SD – standardhälve.

Valu põhjused olid uuringutes 95-001 (vähivalu) ja 96-002 (mitte-vähivalu) erinevad, mh luuvalu (n = 38) tingituna peamiselt luumetastaasidest (n = 34), müelopaatia (n = 38), kelledest pooltel oli seljaajuvigastus koos paralüüsiga (n = 19), neuropaatia (n = 79), radikulopaatia (n = 24), seljavalu

(n = 91) peamiselt ebaõnnestunud seljaoperatsiooni tõttu (n = 82) ja muud põhjused (n = 82). Osadel patsientidel oli samaaegselt mitu valupõhjust. IT zikonotiidi tõhusus oli ilmne kõikides gruppides.

Uuring 301 (n = 220) kestis kauem (21 päeva). Selles kasutati enam ettevaatlikku ravimi annuse tiitrimist ja madalaid zikonotiidi IT annuseid. Uuringusse 301 kaasatud patsiendid olid kolmest uuringust ravile kõige halvemini allunud patsientide populatsioon. Kõikidel 301 uuringus osalenud patsientidel ebaõnnestus IT ravi kombineerituna analgeetikumidega ja nende arstide hinnangul ei allunud valu hetkel saadaolevatele valuvaigistitele 97%-l patsientidest. Enamikel patsientidel oli seljavalu (n = 134) tingituna eelkõige ebaõnnestunud seljaoperatsioonist (n = 110); väiksemal hulgal esines neuropaatiat (n = 36). Vaid viiel patsiendil oli vähivalu. Primaarset efektiivsusnäitajat hinnati visuaal-analoogse valuskaala (VASPI) skoori protsentuaalse muutuse järgi. IT zikonotiid-ravi tõhusus oli uuringus 301 madalam võrreldes kahe eelneva lühiaegse uuringuga. Kõrvaltoimete sagedus ja raskusaste oli samuti väiksem, suuresti väiksema algannuse, mis oli 2,4 µg ööpäevas (0,1 µg/h), tulemusena. Tiitrimine oli lubatud vähemalt 24 tunni möödudes ning annuse suurendamine piiratud 1,2...2,4 µg ööpäevas.

Uuringu 301 efektiivsuse tulemused (refraktoorne valu; Rauck *et al.* 2006)

Näitaja	Algselt määratud ravi		p-väärtus
	Zikonotiid (n = 112)	Platseebo (n = 108)	
Keskmine VASPI skoor uuringu alguses mm-tes (SD)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Keskmine VASPI skoor annuse esmakordse suurendamise järel mm-tes (SD)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	-
VASPI skoori paranemine %-des annuse esmakordse suurendamise järel (SD)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Ravile allujad ^a n (%)	18 (16,1%)	13 (12,0%)	0,390
Zikonotiidi algannus	2,4 µg ööpäevas (0,1 µg/h)		
Tiitrimissagedus	Vähemalt 24 h		
Tiitrimisannus	Piiratud: 1,2...2,4 µg kaupa ööpäevas (0,05...0,10 µg/h)		
Annus tiitrimise lõppedes (µg/h)			
Keskmine	0,29		
Mediaan	0,25		
Vahemik	0,0...0,80		

^a Ravile alluvatena defineeriti patsiente, kellel tekkis ≥ 30% VASPI skoori langus võrreldes algnäitajaga.

Uuringu kestus: 21 päeva.

SD – standardhälve.

Turuletulekujärgne kogemus

Alates müügiloa saamisest on avaldatud andmed zikonotiidiga monoterapia tegeliku kasutamise kohta pikaajaliseks valuraviks < 100 patsiendil. Pärast esialgset proovimist ravivastuse saavutanud patsientidel (ligikaudu 50% patsientidest) oli zikonotiidi kasutamine väikese algannusega, väikese tiitrimisannusega ning pikemate tiitrimisintervallidega ohutu ja efektiivne, mille tulemusel saavutati parema ohutusprofiiliga valuvaigistav toime kui suure algannuse ja kiire tiitrimisega.

Kombineeritud uuringud IT morfiiniga

Kliinilised uuringud 201 ja 202 on näidanud, et IT zikonotiidi ja IT morfiini kombinatsioon võib tõhusalt valu vaigistada ja vähendada süsteemsete opioidide kasutust kindlal ajaperioodil patsientidel,

kelle valu ei olnud piisavalt kontrollitud, kui manustati kas ainult IT zikonotiidi (mediaan 8,7 µg ööpäevas, keskmiselt 25,7 µg ööpäevas – uuring 201) või ainult IT morfiini maksimaalseid talutavaid annuseid (uuring 202). IT zikonotiidi lisamisel IT morfiini stabiilsetele annustele, kuid samuti IT zikonotiidi monoterapia alustamisel võivad tekkida psühhootilised kõrvaltoimed (nt hallutsinatsioonid, paranoidsed reaktsioonid). Samuti võivad patsiendid ravi katkestada seoses kõrvaltoimete intensiivistumisega (vt lõik 4.5).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Zikonotiidi farmakokineetikat ajuvedelikus on uuritud järgmises uuringus, kus kroonilise valuga patsientidele manustati 1...10 µg zikonotiidi ühetunnise IT infusioonina. Peale selle uuriti plasma farmakokineetikat pärast ravimi intravenooset (0,3...10 µg/kg/24 h) manustamist. IT ja intravenoosse farmakokineetika näitajad on kokkuvõtlikult esitatud järgmises tabelis.

Zikonotiidi farmakokineetilised omadused ajuvedelikus ja plasmas [keskmine ± SD (mediaan)]

Manustamistee	Vedelkeskond	Patsientide arv	CL (ml/min)	Vd (ml)	t _{1/2} (h)
Intratekaalne	Ajuvedelik	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
Intravenoosne	Plasma	21	270 ± 44 (260)	30 460 ± 6 366 (29 320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

CL = kliirens; Vd = jaotusruumala; t_{1/2} = poolväärtusaeg

Imendumine

Ühetunnise IT manustamise (1...10 µg) järel olid nii kumulatiivsed kontsentratsioonid (AUC; vahemikus: 83,6...608 ng/h/ml) kui ka maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}; vahemikus: 16,4...132 ng/ml) väga varieeruvad ja annusest sõltuvad, kuid tundusid vaid osaliselt olevat annusega korrelatsioonis. Plasmakontsentratsioon IT püsiinfusiooni (≥ 48 h, ≤ 21,6 µg ööpäevas) puhul tundus olevat suhteliselt madal ja tüüpilisel juhul mittesedastatav (ligikaudu 80% valuga patsientidelt kogutud proovides ei olnud ravimisisaldus määratav, s.t < 0,04 ng/ml). Pikaajalise IT manustamise järel (kuni 9 kuud) ei ole zikonotiidi kuhjumist plasmas täheldatud.

Jaotumine

Zikonotiidi mediaanne jaotusruumala ajuvedelikus (Vd: 99 ml) jääb seljaajuvedeliku mahu (ligikaudu 75 ml) ja kogu ajuvedelikumahu (ligikaudu 130 ml) vahele. Zikonotiid jaotub peamiselt ajuvedelikus ja imendub seejärel vereringesse. Süsteemsesse vereringesse jõudes tundub zikonotiid jaotuvat ulatuslikumalt, kuna plasma jaotusruumala on ligikaudu 30 l ja seondumine inimese plasmavalkudele vaid ligikaudu 53% (mitte-spetsiifiliselt).

Biotransformatsioon

Zikonotiid on peptiid, mis koosneb 25-st L-konfiguratsiooniga looduslikust aminohappest ja ei ole tõenäoliselt ajuvedelikus analüüsitavalt metaboliseeritav. Pärast süsteemsesse vereringesse imendumist läbib zikonotiid kõigepealt proteolüütilise lõhustamise erinevate peptidaaside/proteasaaside poolt, mida leidub enamikes organites (nt neerud, maks, kopsud, lihased jne). Lõhustumise tulemusel lagundatakse zikonotiid peptiidifragmentideks ja üksikuteks vabadeks aminohapeteks. Tekkinud vabad aminohapped seondatakse raku kandjasüsteemidega ja need kas läbivad tavalised muundamisprotsessid või kasutatakse substraadina järgnevates biosünteesiprotsessides. Kuna need peptidaasid jaotuvad ulatuslikult, pole oodata, et maksa- või neerufunktsiooni häire mõjutaks zikonotiidi süsteemset kliirensit. Mitmesuguste eeldatavate proteolüütiliste laguproduktide bioloogilist aktiivsust ei ole hinnatud. Pole tõenäoline, et zikonotiidi laguproduktid oleksid olulisel määral bioloogiliselt aktiivsed, sest üksikutest lingukujulistest peptiidi struktuuridest koosnevad peptiidid seonduvad eelistatult N-tüüpi pingetundlikele kaltsiumikanalitele, mis on mitmed suurusjärgud väiksem kui eelühendi (zikonotiidi) puhul.

Eritumine

Zikonotiidi keskmine kliirens (0,38 ml/min) vastab enam-vähem täiskasvanud inimese ajuvedeliku eliminatsiooni kiirusele (0,3...0,4 ml/min). Seega eritatakse zikonotiid ajuvedelikust (keskmine $t_{1/2} = 4,6$ h) peamiselt põhivooluga läbi ämblikvõrkkelme hattude kesknärvisüsteemist välja, millele järgneb ülekande süsteemsesse vereringesse. IT manustamise järel võib sedastada väga madalaid tsirkuleeriva zikonotiidi plasmakontsentratsioone, kuna IT infusioonikiirus on väike ja plasmakliirens suhteliselt kiire. Keskmine plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on 1,3 h. Zikonotiid on suhteliselt väikese molekulkaaluga peptiid ($M = 2,639$) ja see filtreeritakse neerupäsmakestes, kuid intravenoosse infusiooni järel sedastatakse inimese uriinist ainult minimaalsed zikonotiidi kogused (< 1%). Selle põhjus on peaaegu kõikide filtreeritud aktiivainete kiire endotsütoos ja lõplik tagasitransport süsteemsesse vereringesse.

Neeru- ja maksafunktsiooni kahjustus

Neeru- või maksafunktsiooni häire mõju hindavaid tavauuringuid pole läbi viidud, kuid arvestades peptidaaside olemasolu erinevates elundites, pole alust arvata, et neeru- või maksafunktsiooni häire mõjutaks olulisel määral zikonotiidi süsteemset kontsentratsiooni.

Muud erirühmad

Kuigi olemasolevad andmed on piiratud, ei ole IT manustamise järel täheldatud rassi, kehakaalu, soo või vanuse ilmset mõju ajuvedeliku zikonotiidi kontsentratsioonile.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid soovitud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel.

Rottidel ja koertel täheldati ravimi subkroonilisel intratekaalsel manustamisel püsiinfusiooni teel täheldati käitumismuutusi, kui kasutati maksimaalsest kliiniliselt soovitud intratekaalse infusiooni annusest 21,6 µg päevas (mg/kg järgi) ≥ 8 korda suuremaid. Neid mõjusid defineeriti zikonotiidi intensiivistunud farmakoloogiliste toimetena ja mitte neurotoksilise kahjustuse või sihtorgani toksilisusena. Täheldati mööduvaid ja taaspöörduvaid neuroloogilisi ilminguid, sh treemorid, koordineerimatud liigutused ning hüper- ja hüpoaktiivsus.

Katseloomadel ei ole näidatud püsiva N-tüüpi kaltsiumikanali blokaadi kaugtagajärgi neuronite funktsioonile. Närvisignaali ülekande muutusi ei ole katseloomadel uuritud. Zikonotiid ei ole bakteritel esile kutsunud geenimutatsioone ega ole olnud genotoksiline. Pikaajalisi loomuringuid zikonotiidi kartsinogeensuse hindamiseks ei ole läbi viidud. Zikonotiid ei kutsunud esile rakutransformatsiooni *in vitro* Süüria hamstri embrüo (SHE) testides ega suurendanud rakkude proliferatsiooni (preneoplastiliste lesioonide moodustumist) ega apoptoosi pärast ravimi subkroonilist intratekaalselt manustamist koertele.

Rottide viljakusuuringutes ei tekkinud kõrvaltoimeid isasloomadele, kuid emasloomadel täheldati kollaskeha, implantatsioonikohtade ja elusate embrüote arvu vähenemist. Inimesele soovitud maksimaalsest intratekaalsest annusest kuni 2300 korda suurema annuse manustamisel ei täheldatud kahjulikku toimet emasloomade viljakusele ega postnataalsele arengule.

Zikonotiid ei olnud rottidele ja küülikutele teratogeense toimega annustes, mis olid inimese plasmatasemest < 100 korda suuremad.

Tulemused ei viita olulisele riskile inimestele seoses suhteliselt kõrge süsteemse kontsentratsiooniga, mis olid vajalikud rottidel ja küülikutel nende mõjude esile kutsumiseks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Metioniin
Naatriumkloriid
Süstevesi
Vesinikkloriidhape (pH kohandaja)
Naatriumhüdroksiid (pH kohandaja)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

Kasutusaegne kõlblikkusaeg (lahjendatud ravim)

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 60 päeva jooksul temperatuuril 37 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahjendatud ravim kohe kanda üle infusioonipumpa. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist viaalid butüülkummist korkidega, mis on kaetud fluoritud polümeeriga.

Iga viaal sisaldab 20 ml infusioonilahust.

Ühes karbis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kui Prialti on vaja eelnevalt lahjendada, tuleb seda enne kasutamist teha aseptilistes tingimustes säilitusainevaba naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Infusioonipumbas kasutatava lahuse zikonotiidi kontsentratsioon ei tohi olla madalam kui 5 µg/ml välises pumbas ja 25 µg/ml seesmises pumbas.

Infusioonilahuse ettevalmistuse ja käsitlemise ajal ning pumpa uuesti täites tuleb järgida rangeid aseptikareegleid. Patsient ja meditsiinitöötaja peavad olema tuttavad sisemise ja välimise infusioonisüsteemi kasutamisega ja teadlikud vajadusest olla tähelepanelik, et vältida infektsiooni.

Täpseid juhiseid pumpade kasutuseks saab tootjalt.

On tõestatud, et Prialt sobib keemiliselt ja füüsikaliselt implanteeritava Synchronmedi pumba ja välise CADD-Micro pumbaga, kui kasutatakse eespool toodud kontsentratsioone. Keemilised ja füüsikalised

omadused püsivad Synchronedi pumba puhul 14 päeva temperatuuril 37 °C, kui pumbaga ei ole eelnevalt ravimit manustatud. Esimene lahus tuleb seetõttu asendada 14 päeva möödudes.

Synchronedi pumbas, millega oli eelnevalt manustatud ravimit, püsis Prialt 37 °C juures stabiilsena 60 päeva. CADD-Micro pumba puhul on tõestatud stabiilsuse püsimine toatemperatuuril 21 päeva jooksul.

Tehnilised andmed on esitatud ainult teadmiseks ega tohiks piirata tervishoiutöötaja valikut. Prialti manustades tuleb kasutada CE-tähisega pumпасid, mis vastavad Synchronedi ja CADD-Micro pumpadele.

Kui pumпасid on eelnevalt kasutatud teiste ravimite manustamiseks, tuleb need kolm korda läbi pesta naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) säilitusainevaba süstelahusega, enne kui pump täidetakse Prialtiga. Minimeerida õhu sattumist pumba mahutisse või kolbampulli, sest zikonotiid võib laguneda hapniku toimel.

Enne ravi alustamist tuleb sisemist pumpa loputada kolm korda kahe milliliitri Prialti lahusega, mille kontsentratsioon on 25 µg/ml. Prialti kontsentratsioon varem kasutatud pumbas võib väheneda seoses ravimi adsorbeerumisega seadme pinnale ja/või lahjenemisega seadme jääkruumi tõttu. Seetõttu tuleb mahuti tühjendada ja uuesti täita 14 päeva pärast Prialti esmakordset kasutust. Seejärel tuleb pumpa tühjendada ja uuesti täita iga 60 päeva järel.

Prialti tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võimalike osakeste ja värvimuutuste suhtes. Värvuselt muutunud, hägust või vöörosakestega lahust ei tohi kasutada.

Ainult ühekordseks kasutuseks. Kasutatud ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzolledamm 150-151
14199 Berlin
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/302/004 – 20 ml infusioonilahus.

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. veebruar 2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. september 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prialt 100 mikrogrammi/ml infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml lahust sisaldab 100 µg zikonotiidi (atsetaadina).

Iga 1 ml viaal sisaldab 100 µg zikonotiidi (atsetaadina).

Iga 2 ml viaal sisaldab 200 µg zikonotiidi (atsetaadina).

Iga 5 ml viaal sisaldab 500 µg zikonotiidi (atsetaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus (infusioon).

Selge, värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Prialt on näidustatud tugeva, kroonilise valu raviks täiskasvanutele, kes vajavad intratekaalset (IT) analgeesiat.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Zikonotiid-ravi võivad rakendada ainult ravimpreparaatide intratekaalse (IT) manustamise kogemusega arstid.

Enne ja pärast intratekaalse zikonotiidi manustamise alustamist, intratekaalse zikonotiidi kasutamise ajal ning kohe, kui ilmnevad mistahes depressiivsuse sümptomid, peavad patsiendid läbima neuropsühhiaatrilise hindamise (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Annustamine

Algannus

Zikonotiidi annustamist ei tohi alustada suurema annusega kui 2,4 µg ööpäevas ja see tuleb tiitrida patsiendile individuaalselt vastavalt valuvaigistavale toimele ning kõrvaltoimetele.

Annuse tiitrimine

Igal annuse tiitrimisel tuleb vajalikku annust hinnata ja uue annuse saavutamiseks reguleerida pumba voolukiirust vastavalt vajadusele.

Patsiendi annust võib tiitrida $\leq 2,4$ µg kaupa ööpäevas, maksimaalse annuseni 21,6 µg ööpäevas. Minimaalne annuse suurendamise intervall on 24 tundi; soovitatav intervall on ohutuse eesmärgil 48 tundi või enam.

Maksimaalne annus on 21,6 µg ööpäevas (0,49 µg/h).

Ravivastuse tekkimisel on mediaanannus ligikaudu 6,0 µg ööpäevas ja platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes vajas ligikaudu 75% ravivastusega patsientidest annust ≤ 9,6 µg ööpäevas. Kuid kliiniline praktika on näidanud, et tõsiste kõrvaltoimete vähendamiseks võivad ravivastusega patsiendid vajada väiksemaid igapäevaseid annuseid, ligikaudu 3,0...4,5 µg ööpäevas või vähem.

Intratekaalse zikonotiidi annust tuleb kohandada vastavalt valu tugevusele, patsiendi ravivastusele ning kõrvaltoimete tekkele.

Üldine kõrvaltoimete vähendamine

Kõrvaltoimete korral võib annuse vajadusel langetada ükskõik millisele tasemele (sh võib infusiooni peatada).

Peatamise reegel

Ravi tuleb katkestada, kui toime puudub või on ebapiisav, mis tähendab valu vähenemist vähem kui 20% maksimaalse talutava annuse juures. Alati tuleb arstil individuaalselt hinnata kasu/riski suhet.

Neerufunktsiooni häire

Neerufunktsiooni häirega patsientidel pole uuringuid läbi viidud. Neerufunktsiooni häirega patsientidele tuleb zikonotiidi manustada ettevaatlikult.

Maksafunktsiooni häire

Maksafunktsiooni häirega patsientidel pole uuringuid läbi viidud. Maksafunktsiooni häirega patsientidele tuleb zikonotiidi manustada ettevaatlikult.

Vanemaealised patsiendid (≥ 65 aastat)

Vanemaealistel täiskasvanutel ei ole annuse kohandamine vajalik. Kuid arvesse tuleb võtta, et neeru- ja/või maksafunktsiooni häireid on sagedamini patsientidel vanuses ≥ 65 aastat.

Lapsed

Zikonotiidi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole tõestatud.

Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Intratekaalne.

Zikonotiidi tuleb manustada püsiinfusioonina intratekaalkateetri kaudu, kasutades välist või implanteeritud mehhaanilist infusioonipumpa, millega on võimalik infundeerida täpne kogus ravimit. Et intratekaalruumi pikaajalisel kateteriseerimisel on meningiidi risk suurem välist kateetrisüsteemi kasutades, soovitatakse zikonotiidi pika perioodi vältel manustades kasutada kehasiseseid süsteeme (vt lõik 4.4). Välist kateetrisüsteemi tuleks kasutada ainult juhul, kui sisemist süsteemi ei saa implanteerida.

Kui vajatakse väikeseid zikonotiidi annuseid (näiteks tiitrimist alustades), tuleb zikonotiidi lahjendada säilitusainevaba naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.

Kasutamine samaaegselt IT keemiaraviga (vt lõik 4.5).

Anamneesis varasem zikonotiidiga seotud psühhoos.

Anamneesis zikonotiidiga seotud enesetapukatse või -mõtted (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

Infektsioon mikroinfusiooni süstekohas, kalduvus kontrollimatule veritsusele ning spinaalkanali obstruktsioon, mis takistab liikvori tsirkulatsiooni.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne ja pärast intratekaalse zikonotiidi manustamise alustamist, intratekaalse zikonotiidi kasutamise ajal ning kohe, kui ilmnevad mistahes depressiivsuse sümptomid, peavad patsiendid läbima neuropsühhiaatrilise hindamise (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.8).

Hooldaja peab võtma raviarstiga ühendust kohe, kui patsiendil tekivad potentsiaalselt eluohtlikud kõrvaltoimed.

Pikaajaline kasutamine

Kuigi zikonotiidi on uuritud pikaajalistes, avatud tõhususe ja ohutuse kliinilistes uuringutes, pole läbiviidud kontrollitud uuringud kestnud kauem kui 3 nädalat (vt lõik 5.1). Võimalik pikaajaline toksiline toime seljaaju ei ole välistatud ja seda puudutavad kliinilised andmed on piiratud (vt lõik 5.3). Seetõttu on ravimit pikaajaliselt kasutades vajalik ettevaatus.

Infektsioonirisk

Ravimpreparaatide intratekaalsel (IT) manustamisel on risk raskekujuliste infektsioonide (näiteks meningiit) tekkeks, mis võivad osutuda eluohtlikeks. Kateetri kanali kaudu või infusioonisüsteemi tahtmatu kontaminatsiooni tagajärjel organismi tunginud haigustekitajate põhjustatud meningiit on teada tüsistus, mis võib tekkida ravimite intratekaalsel manustamisel, eelkõige kehavälise süsteemi kasutades.

Patsiendid ja arstid peavad olema tähelepanelikud meningiidi tüüpkaebuste ja -sümptomite suhtes.

Kateetri otsa optimaalset intratekaalset asetust ei ole kindlaks määratud. Kateetri paigutamine madalamale, nt lumbaaltasemele, võib vähendada zikonotiidiga seotud neuroloogiliste kõrvaltoimete esinemissagedust. Seetõttu tuleb kateetri otsa asukoht hoolikalt läbi mõelda, et võimaldada piisavat juurdepääsu seljaaju notsitseptiivsetesse segmentidesse ja samal ajal vähendada ravimpreparaadi kontsentratsioone peaju tasemel.

Samaaegset süsteemset keemiaravi ja IT zikonotiidi on saanud vaid väike arv patsiente. Süsteemset keemiaravi saavatele patsientidele tuleb zikonotiidi manustada ettevaatusega (vt lõik 4.5).

Kreatiini kinaasi tasemete tõus

Intratekaalset zikonotiid-ravi saavatel patsientidel suureneb sageli kreatiini kinaasi aktiivsus, mis on üldjuhul asümptomaatiline. Kreatiini kinaasi aktiivsuse progressiivne suurenemine ei ole aga tavaline. Soovitav on jälgida kreatiini kinaasi aktiivsust. Püsiva tõusu või kaasneva müopaatia või rabdomüolüüsi kliiniliste nähtude korral tuleks kaaluda zikonotiidi ära jätmist.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Kliiniliste uuringute käigus ei ole täheldatud ülitundlikkusreaktsioone (sh anafülaksiat) ning zikonotiidi intratekaalsel manustamisel tundub immunogeensus olevat vähene. Siiski ei saa raskekujuliste allergiliste reaktsioonide teket välistada ja anafülaktiliste reaktsioonide kohta on saadud spontaanseid teateid.

Kognitiivsed ja neuropsühhiaatrilised kõrvaltoimed

Zikonotiidiga ravitud patsientidel tekib sageli kognitiivseid ja neuropsühhiaatrilisi kõrvaltoimeid, eelkõige segasust. Kognitiivsed häired kaovad tüüpiliselt juhul mõnenädalase ravi järel. Zikonotiidiga ravitud patsientidel on teatatud ägedatest psühhiaatriliste häirete episoodidest, nagu näiteks hallutsinatsioonid, paranoilised reaktsioonid, vaenulikkus, agressiivsus, psühhos ja maniakaalsed reaktsioonid. Kognitiivsete häirete või neuropsühhiaatriliste kõrvaltoimete sümptomite või kaebuste tekkides tuleks zikonotiidi annuseid vähendada või ravi katkestada, samas tuleb mõelda ka teistele võimalikele põhjustele. Zikonotiidi kognitiivsed toimed on pöörduvad üldjuhul 1.–4. nädalal pärast ravi ära jätmist, kuid osal juhtudel võivad jääda püsima. Enne ja pärast intratekaalse zikonotiidi kasutamise alustamist on soovitatav teha patsientidele neuropsühhiaatriline hindamine.

Tugeva kroonilise valuga patsientide seas tuleb üldpopulatsiooniga võrreldes sagedamini ette enesetappe ja enesetapukatseid. Zikonotiid võib põhjustada või süvendada depressiooni, mistõttu selle suhtes tundlikel patsientidel suureneb ka enesetapurisk. Patsientidel, kellel on enne ravi alustamist anamneesis suitsiidikäitumisega seotud juhtusid, on teadaolevalt suurem risk enesetapumõtete või -käitumise tekkeks ning neid tuleb ravi ajal tähelepanelikult jälgida. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb juhendada enesetapumõtete või -käitumise märkide tekkimisel otsima arstiabi. Patsientidele, kellel on anamneesis varasem zikonotiidiga seotud enesetapukatse, ei tohi zikonotiidi uuesti manustada. Zikonotiid on vastunäidustatud zikonotiidiga seotud enesetapukatsete või -mõtete anamneesi korral (vt lõik 4.3).

Kesknärvisüsteemi pidurdamine

Zikonotiid on põhjustanud teadvuse taseme langust. Üldiselt jääb patsient teadvusele ja hingamine ei pidurdu. See kõrvaltoime võib ise mööduda, kuid zikonotiid tuleks siiski kuni olukorra lahenemiseni ära jätta. Nendel patsientidel ei soovitata zikonotiid-ravi uuesti alustada. Peale selle tuleks kaaluda samaaegselt võetavate kesknärvisüsteemi depressantide ärajätmist, sest ka need ravimid võivad teadvuse taset langetada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Zikonotiidiga ei ole tehtud spetsiifilisi ravimite koostoimete kliinilisi uuringuid. Zikonotiidi väike kontsentratsioon plasmas, ainevahetus organismis laialt levinud peptidaaside vahendusel ja suhteliselt vähene seonduvus plasmavalkudega (vt lõik 5.2) teeb ainevahetusel põhinevad ja plasmavalkudelt väljatõrjumisega seotud koostoimed zikonotiidi ja teiste ravimite vahel ebatõenäoliseks.

Puuduvad kliinilised andmed koostoimete kohta IT keemiaravi ja IT zikonotiidi vahel. Zikonotiidi ja IT keemiaravi ei tohi koos kasutada (vt lõik 4.3).

Samaaegset süsteemset keemiaravi ja IT zikonotiidi on saanud vaid väike arv patsiente. Süsteemset keemiaravi saavatele patsientidele tuleb zikonotiidi manustada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Spetsiifiliselt peptidaase/proteaase mõjutavad ravimid ei avalda tõenäoliselt toimet zikonotiidi sisaldusele plasmas. Väga vähestele kliinilistele uurimustele tuginedes ei ole ei angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritel (näiteks benasepriil, lisinopriil ja moeksipriil) ega HIV proteaasi inhibiitoritel (näiteks ritonavir, sakvinavir, indinaviir) ilmset mõju zikonotiidi sisaldusele plasmas.

Zikonotiid ei toimi opiaadireseptoritesse. Kui zikonotiid-ravi alustades lõpetatakse opiaatide kasutamine, tuleks opiaadid ära jätta järk-järgult. Kui soovitakse opiaatide intratekaalset manustamist lõpetada, tuleks opiaatide intratekaalset infusiooni mõne nädala jooksul järk-järgult vähendada ja ravim asendada farmakoloogiliselt ekvivalentses annuses suukaudsete opiaatidega. IT zikonotiidi võib IT morfiini stabiilsetele annustele (vt lõik 5.1) lisada, kuid tuleb olla tähelepanelikum, sest vaatamata väikestele zikonotiidi annustele täheldati uuringus 202 neuropsühhiaatriliste kõrvaltoimete (segasus/mõtlemishäired, paranoilsed reaktsioonid ja hallutsinatsioonid ning kõnnakuhäired) sagenemist ning osad neist kõrvaltoimetest on olnud tõsised. IT zikonotiidi lisamisel IT morfiinile on täheldatud ka oksendamise ja anoreksia ning perifeersetes tursete teket. IT morfiini stabiilsete annuste lisamine IT zikonotiidile oli paremini talutav (on teatatud prurituse tekkest) (vt lõik 5.1).

Somnolentsuse sagedasemat teket on täheldatud zikonotiidi manustamisel samaaegselt süsteemse baklofeeni, klonidiini, bupivakaiini või propofooliga, seetõttu on praegu soovitatav neid samaaegselt mitte kasutada.

Puuduvad andmed partsiaalsete opiooni agonistide (näiteks buprenorfiin) ja zikonotiidi samaaegse kasutuse kohta.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Zikonotiidi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või neid on piiratud hulgal.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Zikonotiidi ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas zikonotiid/metaboliidid imenduvad rinnapiima.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või Prialtiga ravi katkestamine/jätkamine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Zikonotiidi mõju hindamiseks fertiilsusele ei ole inimestel spetsiaalseid uuringuid läbi viidud. Rottide emas- ja isasloomade fertiilsuse uuringus toimet isasloomadele ei esinenud, kuid emasloomadel esines kollaskeha, implantatsioonikohtade ja elusembrüote arvu vähenemist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Prialt mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

Zikonotiid võib põhjustada segasust, somnolentsust ja teisi neuroloogilisi kõrvaltoimeid, mistõttu peab patsientidele soovitama nende nähtude tekkides mitte juhtida autot ega töötada masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Zikonotiidi ohutust intratekaalse püsiinfusioonina manustades on uuritud rohkem kui 1400 patsiendil, kes on osalenud ägeda ja kroonilise valu kliinilistes uuringutes. Ravimit on manustatud ühetunnise boolusinfusioonina kuni üle 6-aastase püsikasutusena. Manustamise kestuse mediaan oli 43 päeva. Infusioonikiirus varieerus vahemikus 0,03...912 µg ööpäevas, lõppannuse mediaan oli 7,2 µg ööpäevas.

Kliinilistes uuringutes tekkis kõrvaltoimeid 88% patsientidest. Pikaajalistes kliinilistes uuringutes olid kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks pearinglus (42%), iiveldus (30%), nüstagm (23%), segasusseisund (25%), kõnnakuhäired (16%), mäluhäired (13%), ähmane nägemine (14%), peavalu (12%), astenia (13%), oksendamine (11%) ja uimasus (10%). Enamik kõrvaltoimetest olid kerge kuni keskmise raskusega ja aja jooksul mööduvad.

Kõrvaltoimete tabel

Kui ei ole teisiti märgitud, on tabelis esitatud nende kõrvaltoimete esinemissagedus, millest on teatatud zikonotiidi intratekaalse manustamise kliinilistes uuringutes (lüh- ja pikaajaline kasutus). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud esinemissageduse vähenemise järjekorras.

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid			sepsis, meningiit	
Immuunsüsteemi häired				anafülaktiline reaktsioon ^a
Ainevahetus- ja toitumishäired		isulangus, isutus		
Psühhiaatrilised häired	segasusseisund	ärevus, kuulmishallutsinatsioonid, unetus, agiteeritus, orientatsioonihäired, hallutsinatsioonid, nägemishallutsinatsioonid, depressioon, paranoia, ärrituvus, depressiooni süvenemine, närvilisus, meeleolu labiilsus, vaimse seisundi muutused, ärevuse süvenemine, segasuse süvenemine	deliirium, psühhootilised häired, enesetapumõtted, enesetapukatse, mõtte katkestus, ebatavalised unenäod, agressiivsus	
Närvisüsteemi häired	pearinglus, nüstagm, mäluhäired, peavalu, somnolentsus	düsartria, amneesia, maitsehäired, treemor, tasakaaluhäired, ataksia, afaasia, põletustunne, sedatsioon, paresteesia, hüpasteesia, tähelepanuhäired, kõnehäired, arefleksia,	inkoherentsus, teadvuse kadu, kooma, stuupor, krambid, aju veresoonkonna äge haigus, entsefalopaatia	

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
		koordinatsioonihäired, posturaalne peeringlus, kognitiivsed häired, hüperesteesia, hüporefleksia, maitsetundetus, teadvuse taseme langus, tundeäired, parosmia, vaimse võimekuse langus		
Silma kahjustused	ähmane nägemine	topeltnägemine, nägemishäired, valguskartlikkus		
Kõrva ja labürindi kahjustused		vertiigo, tinnitus		
Südame häired			kodade virvendus	
Vaskulaarsed häired		ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		düsnoe	respiratoorne distress	
Seedetrakti häired	iiveldus, oksendamine	kõhulahtisus, suukuivus, kõhukinnisus, iivelduse ägenemine, ülakõhuvalu	düspepsia	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		nahasügelus, suurenenud histamine	nahalööve	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		jäsemevalu, lihasevalu, lihasespasmid, lihasekrambid, lihasnõrkus, liigesevalu, perifeersed tursed	rabdomüolüüs, müosiit, seljavalu, lihastõmbused, kaelavalu	
Neerude ja kuseteede häired		kusepeetus, urineerimistakistus, düsuuria, kusepidamatus	äge neerupuudulikkus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	kõnnakuhäired, asteenia	väsimus, palavik, letargia, perifeersed tursed, treemor, kukkumine, valu rinnus,	käimisraskused	

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
		külmatunne, valud, pingsolek, valu ägenemine		
Uuringud		vere kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse tõus, kehakaalulangus	ebanormaalne EKG, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus, seerumi kreatiini fosfokinaasi MM fraktsiooni suurenemine, kehatemperatuuri tõus	

a. Spontaansete teadete põhjal.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Meningiit

Ravimite intratekaalse manustamisega kaasneb potentsiaalsete tõsiste infektsioonide, nt meningiidi tekkimise risk, mis võib olla eluohtlik. Patsiendid ja arstid peavad olema valvsad meningiidi tüüpiliste sümptomite ja nähtude suhtes (vt lõik 4.4).

Kreatiini fosfokinaasi taseme tõus

Kreatiini fosfokinaasi taseme tõusud olid tavaliselt asümptomaatilised. Soovitav on kreatiini fosfokinaasi taset jälgida. Kreatiini fosfokinaasi taseme progresseeruva või olulise tõusu korral seoses müopaatia või rabdomüolüüsi kliiniliste nähtudega tuleb kaaluda zikonotiidravi katkestamist (vt lõik 4.4).

Kesk närvisüsteemis avalduvad kõrvaltoimed

Zikonotiidiga ravitavatel patsientidel esineb sageli tunnetuslikke ja neuropsühhiaatrilisi kõrvaltoimeid. Tunnetusvõime halvenemine tekib tavaliselt pärast mitu nädalat kestnud ravi. Zikonotiidiga ravitavatel patsientidel on esinenud ägedaid psüühikahäireid, näiteks hallutsinatsioone, paranoilisi reaktsioone, vaenulikkust, agressiivsust, deliiriumi, psühhoosi ja maanilisi reaktsioone. Tunnetusvõime halvenemise nähtude või sümptomite või neuropsühhiaatrilise kõrvaltoime tekkimisel tuleb zikonotiidi annust vähendada või selle kasutamine katkestada, aga arvesse tuleb võtta ka muid sellele kaasa aidanud põhjusi. Zikonotiidi tunnetuslikud toimed on tüüpiliselt pöörduvad 1–4 nädala jooksul pärast ravimi kasutamise lõpetamist, kuid võivad mõnel juhul ka püsima jääda. Olemasolevad andmed ei välista zikonotiidi kasutamisel esinevat suurenenud suitsiidiriski. Prialt on vastunäidustatud patsientidele, kellel on anamneesis zikonotiidiga seotud enesetapukatseid või -mõtteid (vt lõik 4.3). Patsientidel on soovitatav enne ja pärast intratekaalse zikonotiidiga ravi alustamist läbida neuropsühhiaatriline hindamine (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Intravenoosse infusiooni uuringutes manustati tervetele meessoost vabatahtlikele zikonotiidi annuses kuni 70 000 µg päevas või soovitud maksimaalsest päevasest intratekaalsest infusiooniannusest 3200 korda suuremaid annuseid. Posturaalset hüpotensiooni täheldati peaaegu kõigil isikutel, kes said suurtes annustes intravenoosset zikonotiidi.

Maksimaalne soovitud intratekaalne annus on 21,6 µg ööpäevas. Kliinilistes uuringutes kasutatud maksimaalne intratekaalne zikonotiidi annus oli 912 µg ööpäevas. See saavutati ravimi annust 7 päeva jooksul tiitrides.

Sümptomid

Ühes kliinilises uuringus manustati ühele vähihaigele meespatsiendile juhuslikult IT zikonotiidi üleannus 744 µg 24 tunni jooksul (31 µg tunnis). Seejärel jätkati uuesti ravi ettenähtud annustega pärast seda, kui valuskoor oli visuaal-analoogse skaala (VASPI, *Visual Analog Scale of Pain Intensity*) järgi langenud 82 mm-lt 2,5 mm-le. Osal patsientidel, kes said maksimaalsest soovitud annusest suuremaid intratekaalseid annuseid, täheldati farmakoloogiliste toimete tugevnemist. Muuhulgas tekkis ataksia, nüstagm, pearinglus, stuupor, teadvuse taseme langus, lihasespasmid, segasusseisund, sedatsioon, hüpotensioon, afaasia, kõnehäired, iiveldus ja oksendamine. Puudusid viited hingamise pärssimisele. Enamik jälgimisel olnud patsientidest taastus 24 tunni jooksul pärast ravimi ära jätmist.

Ravi

Üleannuse saanud patsientidel tuleb rakendada üldisi toetavaid ravivõtteid kuni tugevnenud farmakoloogiliste toimete taandumiseni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: analgeetikumid: muud analgeetikumid ja antipüreetikumid, ATC-kood: N02BG08

Toimemehhanism

Zikonotiid on ω-konopeptiidi sünteetiline analoog, MVIIA, mida leidub meremao *Conus magus* mürgis. Zikonotiid on N-tüüpi kaltsiumikanali blokaator (NCCB). NCC-d reguleerivad neurotransmitterite vabanemist spetsiifilistes neuronite populatsioonides, mis vastutavad valu spinaalse töötuse eest. Nende neuronaalsete NCC-dega seondudes pärsib zikonotiid pingest sõltuvat kaltsiumi sissevoolu primaarsetesse notsitseptiivsetesse aferentsetesse närvilõpmetesse seljaaju dorsaalse sarve pindmistes kihtides. Selle toime tulemusena pärsitakse neurotransmitterite vabanemist (sh substants P) ja sellega valusignaali ülekannet seljaajus.

Farmakodünaamilised toimed

Kuigi 1 tund pärast IT manustamist on täheldatud statistiliselt olulist seost ja usaldusväärset korrelatsiooni ajuvedeliku (CSF) ravimisisalduse (AUC, C_{max}) ja kliinilise vastusreaktsiooni vahel, pole annuse, kontsentratsiooni ja vastusreaktsiooni vahelist suhet täpselt kindlaks tehtud. Paljudel ravile alluvatel patsientidel saabub maksimaalne valuvaigistav toime mõne tunni jooksul pärast sobiva annuse manustamist. Kuid osal patsientidel võib maksimaalse toime saabumine viibida. Pidades silmas valuvaigistava toime ja kõrvaltoimete teket samade annuste puhul, on soovitatavaks minimaalseks annuste intervalliks 24 tundi; soovitatav intervall on ohutuse eesmärgil 48 tundi või enam. Kõrvaltoimete ravis võib annust vajadusest lähtuvalt langetada ükskõik millisele tasemele (sh infusiooni peatada).

Närvisüsteemi kõrvaltoimed, eelkõige pearinglus, iiveldus ja kõnnakuhäired tunduvad olevat korrelatsioonis toimeaine sisaldusega ajuvedelikus, kuigi kindlat seost ei ole kinnitatud.

Madal kontsentratsioon plasmas IT infusiooni ajal tuleneb soovitatult madalatest IT infusiooniannustest ja suhteliselt kiirest plasma kliirensist (vt lõik 5.2). Seetõttu peaksid süsteemse imendumisega seotud farmakoloogilised toimed olema minimaalsed.

Ravivastuse tekkimisel on mediaanne annus ligikaudu 6,0 µg ööpäevas ja platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes vajas ligikaudu 75% ravivastusega patsientidest annust ≤ 9,6 µg ööpäevas. Kuid kliiniline praktika on näidanud, et tõsiste kõrvaltoimete vähendamiseks võivad ravivastusega patsiendid vajada väiksemaid igapäevaseid annuseid, ligikaudu 3,0...4,5 µg või vähem. Raskete kõrvaltoimete tekke vähendamiseks on soovitatav väike algannus ning aeglane tiitrimine, võttes alati arvesse kitsast terapeutilist akent. Soovitatav on maksimaalne annus 21,6 µg ööpäevas.

Kliinilistes uuringutes on aga täheldatud, et patsiendid, kes taluvad annuseid 21,6 µg ööpäevas pärast aeglast annuse tiitrimist 3-4-nädalase perioodi vältel, taluvad suuri annuseid kuni 48,0 µg ööpäevas üldiselt hästi.

Puuduvad tõendid, et patsientidel kujuneks zikonotiidi suhtes farmakoloogiline tolerantsus. Sellele vaatamata ei saa piiratud andmete tõttu tolerantsuse teket täielikult välistada. Intratekaalkateetri läbitavuse kontrolli tuleks kaaluda, kui zikonotiidi vajadus pidevalt suureneb, kuid seisund ei parane ja kõrvaltoimed ei sagene.

Alternatiivseid annustamisskeeme, sealhulgas annustamise alustamist zikonotiidi väiksemate annustega ja boolusannuste manustamist, on uuritud vähestes kirjanduses kirjeldatud uuringutes.

Boolusannuste manustamise uuringute kohaselt võib boolusannuste manustamine aidata paremini välja selgitada patsiente, kellele võib olla kasulik zikonotiidi pikaajaline kasutamine, kuid boolusannus võib põhjustada rohkem kõrvaltoimeid kui pideva infusiooni manustamine. Need uuringud näitavad nende zikonotiidi alternatiivsete manustamisviiside võimalikkust, kuid patsientide vähese arvu tõttu ei ole need tulemused veenvad ning nende alternatiivsete annustamisskeemide kindlaks soovitamiseks ei ole praegu piisavalt tõendeid.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Zikonotiidiga on läbi viidud kolm platseeboga kontrollitud uuringut.

Kaks lühiajalist uuringut, 95-001 (vähivalu) ja 96-002 (mitte-vähivalu), kus osales 366 patsienti, on tõestanud intratekaalse zikonotiidi efektiivsust tugeva, kroonilise valu ravis. Primaarset efektiivsusnäitajat hinnati visuaal-analoogse valuskaala (VASPI) skoori protsentuaalse muutuse järgi. Need uuringud olid lühiajalise kestusega (vastavalt 5 ja 6 päeva) ning nendes tõsteti annuseid kiiremini ja kasutati suuremaid annuseid kui lõigus 4.2 soovitatud.

Uuringu 95-001 efektiivsuse tulemused (vähivalu ja mitte-vähivalu, Staats *et al.* 2004)

Näitaja	Algselt määratud ravi		p-väärtus
	Zikonotiid (n = 71)	Platseebo (n = 40)	
Keskmine VASPI skoor uuringu alguses mm-tes (SD)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	-
Keskmine VASPI skoor annuse esmakordse suurendamise järel mm-tes (SD)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	-
VASPI skoori paranemine %-des annuse esmakordse suurendamise järel (SD)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Ravile allujad ^a n (%)	34 (47,9%)	7 (17,5%)	0,001
Zikonotiidi algannus	9,6 µg ööpäevas (0,4 µg/h)		
Tiitrimissagedus	Iga 12 h järel		
Muudetud ^b algannus	2,4 µg ööpäevas (0,1 µg/h) või vähem		
Muudetud ^b tiitrimissagedus	Iga 24 h järel kuni maksimaalse annuse või analgeesia saavutamiseni		
Annus tiitrimise lõppedes (µg/h)			
Keskmine	0,91		
Mediaan	0,60		
Vahemik	0,074...9,36		

^a Ravile alluvatena defineeriti järgmisi patsiente: 1) kellel tekkis $\geq 30\%$ VASPI skoori langus võrreldes algnäitajaga; 2) kes said samaaegselt stabiilses või vähenevas annuses opioidseid valuvaigisteid; ja 3) kellel opiaate kasutades ei muudetud opiaadi tüüpi eelinfusioonist alates.

^b Suurest hulgast neuroloogilistest kõrvaltoimetest tingitud ravi katkestamiste suure määra tõttu tuli uuringuplaani parema taluvuse huvides muuta. Kõrvaltoimed olid pöörduvad ning nende esinemine vähenes algannuse ning tiitrimissageduse vähenemisega.

Uuringu kestus: viis päeva.

SD – standardhälve.

Uuringu 96-002 efektiivsuse tulemused (mitte-vähivalu; Wallace *et al.* 2006)

Näitaja	Algselt määratud ravi		p-väärtus
	Zikonotiid (n = 169) ^b	Platseebo (n = 86)	
Keskmine VASPI skoor uuringu alguses mm-tes (SD)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	-
Keskmine VASPI skoor annuse esmakordse suurendamise järel mm-tes (SD)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	-
VASPI skoori paranemine %-des annuse esmakordse suurendamise järel (SD)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Ravile allujad ^a n (%)	57 (33,7%)	11 (12,8%)	< 0,001
Zikonotiidi algannus	9,6 µg ööpäevas (0,4 µg/h)		
Tiitrimissagedus	Iga 24 h järel kuni analgeesia või maksimaalse annuse saavutamiseni või kõrvaltoime tekkeni		
Tiitrimisaeg (h) ja annus (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		
Muudetud ^c algannus	2,4 µg ööpäevas (0,1 µg/h)		
Muudetud ^c tiitrimissagedus	Iga 24 h järel kuni maksimaalse annuse või analgeesia saavutamiseni		
Muudetud ^c tiitrimisaeg (h) ja annus (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		
Annus tiitrimise lõppedes (µg/h)			
	Keskmine 1,02 Mediaan 0,50 Vahemik 0,019...9,60		

^aRavile alluvatena defineeriti järgmisi patsiente: 1) kellel tekkis $\geq 30\%$ VASPI skoori langus võrreldes algnäitajaga; 2) kes said samaaegselt stabiilses või vähenevas annuses opioidseid valuvaigisteid; ja 3) kellel opiaate kasutades ei muudetud opiaadi tüüpi eelinfusioonist alates.

^b164 patsiendil määrati zikonotiidi VASPI skoor tiitrimise lõppedes.

^cSuurte annuste korral tekkinud kõrvaltoimete tõttu tuli uuringuplaani parema taluvuse huvides muuta. Uuringu kestus: kuus päeva, millele järgnes 5-päevane säilitusravi ambulatoorselt zikonotiidiga ravile vastajatega.

SD – standardhälve.

Valu põhjused olid uuringutes 95-001 (vähivalu) ja 96-002 (mitte-vähivalu) erinevad, mh luuvalu (n = 38) tingituna peamiselt luumetastaasidest (n = 34), müelopaatia (n = 38), kelledest pooltel oli seljaajuvigastus koos paralüüsiga (n = 19), neuropaatia (n = 79), radikulopaatia (n = 24), seljavalu

(n = 91) peamiselt ebaõnnestunud seljaoperatsiooni tõttu (n = 82) ja muud põhjused (n = 82). Osadel patsientidel oli samaaegselt mitu valupõhjust. IT zikonotiidi tõhusus oli ilmne kõikides gruppides.

Uuring 301 (n = 220) kestis kauem (21 päeva). Selles kasutati enam ettevaatlikku ravimi annuse tiitrimist ja madalaid zikonotiidi IT annuseid. Uuringusse 301 kaasatud patsiendid olid kolmest uuringust ravile kõige halvemini allunud patsientide populatsioon. Kõikidel 301 uuringus osalenud patsientidel ebaõnnestus IT ravi kombineerituna analgeetikumidega ja nende arstide hinnangul ei allunud valu hetkel saadaolevatele valuvaigistitele 97%-l patsientidest. Enamikel patsientidel oli seljavalu (n = 134) tingituna eelkõige ebaõnnestunud seljaoperatsioonist (n = 110); väiksemal hulgal esines neuropaatiat (n = 36). Vaid viiel patsiendil oli vähivalu. Primaarset efektiivsusnäitajat hinnati visuaal-analoogse valuskaala (VASPI) skoori protsentuaalse muutuse järgi. IT zikonotiid-ravi tõhusus oli uuringus 301 madalam võrreldes kahe eelneva lühiaegse uuringuga. Kõrvaltoimete sagedus ja raskusaste oli samuti väiksem, suuresti väiksema algannuse, mis oli 2,4 µg ööpäevas (0,1 µg/h), tulemusena. Tiitrimine oli lubatud vähemalt 24 tunni möödudes ning annuse suurendamine piiratud 1,2...2,4 µg ööpäevas.

Uuringu 301 efektiivsuse tulemused (refraktoorne valu; Rauck *et al.* 2006)

Näitaja	Algselt määratud ravi		p-väärtus
	Zikonotiid (n = 112)	Platseebo (n = 108)	
Keskmine VASPI skoor uuringu alguses mm-tes (SD)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Keskmine VASPI skoor annuse esmakordse suurendamise järel mm-tes (SD)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	-
VASPI skoori paranemine %-des annuse esmakordse suurendamise järel (SD)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Ravile allujad ^a n (%)	18 (16,1%)	13 (12,0%)	0,390
Zikonotiidi algannus	2,4 µg ööpäevas (0,1 µg/h)		
Tiitrimissagedus	Vähemalt 24 h		
Tiitrimisannus	Piiratud: 1,2...2,4 µg kaupa ööpäevas (0,05...0,10 µg/h)		
Annus tiitrimise lõppedes (µg/h)			
Keskmine			
Mediaan	0,29		
Vahemik	0,25		
	0,0...0,80		

^a Ravile alluvatena defineeriti patsiente, kellel tekkis $\geq 30\%$ VASPI skoori langus võrreldes algnäitajaga.

Uuringu kestus: 21 päeva.

SD – standardhälve.

Turuletulekujärgne kogemus

Alates müügiloa saamisest on avaldatud andmed zikonotiidiga monoterapia tegeliku kasutamise kohta pikaajaliseks valuraviks < 100 patsiendil. Pärast esialgset proovimist ravivastuse saavutanud patsientidel (ligikaudu 50% patsientidest) oli zikonotiidi kasutamine väikese algannusega, väikese tiitrimisannusega ning pikemate tiitrimisintervallidega ohutu ja efektiivne, mille tulemusel saavutati parema ohutusprofiiliga valuvaigistav toime kui suure algannuse ja kiire tiitrimisega.

Kombineeritud uuringud IT morfiiniga

Kliinilised uuringud 201 ja 202 on näidanud, et IT zikonotiidi ja IT morfiini kombinatsioon võib tõhusalt valu vaigistada ja vähendada süsteemsete opioidide kasutust kindlal ajaperioodil patsientidel,

kelle valu ei olnud piisavalt kontrollitud, kui manustati kas ainult IT zikonotiidi (mediaan 8,7 µg ööpäevas, keskmiselt 25,7 µg ööpäevas – uuring 201) või ainult IT morfiini maksimaalseid talutavaid annuseid (uuring 202). IT zikonotiidi lisamisel IT morfiini stabiilsetele annustele, kuid samuti IT zikonotiidi monoterapia alustamisel võivad tekkida psühhootilised kõrvaltoimed (nt hallutsinatsioonid, paranoidid reaktsioonid). Samuti võivad patsiendid ravi katkestada seoses kõrvaltoimete intensiivistumisega (vt lõik 4.5).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Zikonotiidi farmakokineetikat ajuvedelikus on uuritud järgmises uuringus, kus kroonilise valuga patsientidele manustati 1...10 µg zikonotiidi ühetunnise IT infusioonina. Peale selle uuriti plasma farmakokineetikat pärast ravimi intravenooset (0,3...10 µg/kg/24 h) manustamist. IT ja intravenoosse farmakokineetika näitajad on kokkuvõtlikult esitatud järgmises tabelis.

Zikonotiidi farmakokineetilised omadused ajuvedelikus ja plasmas [keskmine ± SD (mediaan)]

Manustamistee	Vedelkeskond	Patsientide arv	CL (ml/min)	Vd (ml)	t _{1/2} (h)
Intratekaalne	Ajuvedelik	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
Intravenoosne	Plasma	21	270 ± 44 (260)	30 460 ± 6 366 (29 320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

CL = kliirens; Vd = jaotusruumala; t_{1/2} = poolväärtusaeg

Imendumine

Ühetunnise IT manustamise (1...10 µg) järel olid nii kumulatiivsed kontsentratsioonid (AUC; vahemikus: 83,6...608 ng/h/ml) kui ka maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}; vahemikus: 16,4...132 ng/ml) väga varieeruvad ja annusest sõltuvad, kuid tundusid vaid osaliselt olevat annusega korrelatsioonis. Plasmakontsentratsioon IT püsiinfusiooni (≥ 48 h, ≤ 21,6 µg ööpäevas) puhul tundus olevat suhteliselt madal ja tüüpilisel juhul mittesedastatav (ligikaudu 80% valuga patsientidelt kogutud proovides ei olnud ravimisisaldus määratav, s.t < 0,04 ng/ml). Pikaajalise IT manustamise järel (kuni 9 kuud) ei ole zikonotiidi kuhjumist plasmas täheldatud.

Jaotumine

Zikonotiidi mediaanne jaotusruumala ajuvedelikus (Vd: 99 ml) jääb seljaajuvedeliku mahu (ligikaudu 75 ml) ja kogu ajuvedelikumahu (ligikaudu 130 ml) vahele. Zikonotiid jaotub peamiselt ajuvedelikus ja imendub seejärel vereringesse. Süsteemsesse vereringesse jõudes tundub zikonotiid jaotuvat ulatuslikumalt, kuna plasma jaotusruumala on ligikaudu 30 l ja seondumine inimese plasmavalkudele vaid ligikaudu 53% (mitte-spetsiifiliselt).

Biotransformatsioon

Zikonotiid on peptiid, mis koosneb 25-st L-konfiguratsiooniga looduslikust aminohappest ja ei ole tõenäoliselt ajuvedelikus analüüsitavalt metaboliseeritav. Pärast süsteemsesse vereringesse imendumist läbib zikonotiid kõigepealt proteolüütilise lõhustamise erinevate peptidaaside/proteasaaside poolt, mida leidub enamikes organites (nt neerud, maks, kopsud, lihased jne). Lõhustamise tulemusel lagundatakse zikonotiid peptiidifragmentideks ja üksikuteks vabadeks aminohapeteks. Tekkinud vabad aminohapped seondatakse raku kandjasüsteemidega ja need kas läbivad tavalised muundamisprotsessid või kasutatakse substraadina järgnevates biosünteesiprotsessides. Kuna need peptidaasid jaotuvad ulatuslikult, pole oodata, et maksa- või neerufunktsiooni häire mõjutaks zikonotiidi süsteemset kliirensit. Mitmesuguste eeldatavate proteolüütiliste laguproduktide bioloogilist aktiivsust ei ole hinnatud. Pole tõenäoline, et zikonotiidi laguproduktid oleksid olulisel määral bioloogiliselt aktiivsed, sest üksikutest lingukujulistest peptiidi struktuuridest koosnevad peptiidid seonduvad eelistatult N-tüüpi pingetundlikele kaltsiumikanalitele, mis on mitmed suurusjärgud väiksem kui eelühendi (zikonotiidi) puhul.

Eritumine

Zikonotiidi keskmine kliirens (0,38 ml/min) vastab enam-vähem täiskasvanud inimese ajuvedeliku eliminatsiooni kiirusele (0,3...0,4 ml/min). Seega eritatakse zikonotiid ajuvedelikust (keskmine $t_{1/2} = 4,6$ h) peamiselt põhivooluga läbi ämblikvõrkkelme hattude kesknärvisüsteemist välja, millele järgneb ülekande süsteemsesse vereringesse. IT manustamise järel võib sedastada väga madalaid tsirkuleeriva zikonotiidi plasmakontsentratsioone, kuna IT infusioonikiirus on väike ja plasmakliirens suhteliselt kiire. Keskmine plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on 1,3 h. Zikonotiid on suhteliselt väikese molekulkaaluga peptiid ($M = 2,639$) ja see filtreeritakse neerupäsmakestes, kuid intravenoosse infusiooni järel sedastatakse inimese uriinist ainult minimaalsed zikonotiidi kogused (< 1%). Selle põhjus on peaaegu kõikide filtreeritud aktiivainete kiire endotsütoos ja lõplik tagasitransport süsteemsesse vereringesse.

Neeru- ja maksafunktsiooni kahjustus

Neeru- või maksafunktsiooni häire mõju hindavaid tavauuringuid pole läbi viidud, kuid arvestades peptidaaside olemasolu erinevates elundites, pole alust arvata, et neeru- või maksafunktsiooni häire mõjutaks olulisel määral zikonotiidi süsteemset kontsentratsiooni.

Muud erirühmad

Kuigi olemasolevad andmed on piiratud, ei ole IT manustamise järel täheldatud rassi, kehakaalu, soo või vanuse ilmset mõju ajuvedeliku zikonotiidi kontsentratsioonile.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel.

Rottidel ja koertel täheldati ravimi subkroonilisel intratekaalsel manustamisel püsiinfusiooni teel täheldati käitumismuutusi, kui kasutati maksimaalsest kliiniliselt soovitatud intratekaalse infusiooni annusest 21,6 µg päevas (mg/kg järgi) ≥ 8 korda suuremaid. Neid mõjusid defineeriti zikonotiidi intensiivistunud farmakoloogiliste toimetena ja mitte neurotoksilise kahjustuse või sihtorgani toksilisusena. Täheldati mööduvaid ja taaspöörduvaid neuroloogilisi ilminguid, sh treemorid, koordineerimatud liigutused ning hüper- ja hüpoaktiivsus.

Katseloomadel ei ole näidatud püsiva N-tüüpi kaltsiumikanali blokaadi kaugtagajärgi neuronite funktsioonile. Närvisignaali ülekande muutusi ei ole katseloomadel uuritud. Zikonotiid ei ole bakteritel esile kutsunud geenimutatsioone ega ole olnud genotoksiline. Pikaajalisi loomuringuid zikonotiidi kartsinogeensuse hindamiseks ei ole läbi viidud. Zikonotiid ei kutsunud esile rakutransformatsiooni *in vitro* Süüria hamstri embrüo (SHE) testides ega suurendanud rakkude proliferatsiooni (preneoplastiliste lesioonide moodustumist) ega apoptoosi pärast ravimi subkroonilist intratekaalselt manustamist koertele.

Rottide viljakusuuringutes ei tekkinud kõrvaltoimeid isasloomadele, kuid emasloomadel täheldati kollaskeha, implantatsioonikohtade ja elusate embrüote arvu vähenemist. Inimesele soovitatud maksimaalsest intratekaalsest annusest kuni 2300 korda suurema annuse manustamisel ei täheldatud kahjulikku toimet emasloomade viljakusele ega postnataalsele arengule.

Zikonotiid ei olnud rottidele ja küülikutele teratogeense toimega annustes, mis olid inimese plasmatasemest < 100 korda suuremad.

Tulemused ei viita olulisele riskile inimestele seoses suhteliselt kõrge süsteemse kontsentratsiooniga, mis olid vajalikud rottidel ja küülikutel nende mõjude esile kutsumiseks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Metioniin
Naatriumkloriid
Süstevesi
Vesinikkloriidhape (pH kohandaja)
Naatriumhüdroksiid (pH kohandaja)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

Kasutusaegne kõlblikkusaeg (lahjendatud ravim)

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 60 päeva jooksul temperatuuril 37 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahjendatud ravim kohe kanda üle infusioonipumpa. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist viaalid butüülkummist korkidega, mis on kaetud fluoritud polümeeriga.

Iga viaal sisaldab 1, 2 või 5 ml infusioonilahust.

Ühes karbis on üks viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kui Prialti on vaja eelnevalt lahjendada, tuleb seda enne kasutamist teha aseptilistes tingimustes säilitusaine vaba naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Infusioonipumbas kasutatava lahuse zikonotiidi kontsentratsioon ei tohi olla madalam kui 5 µg/ml välises pumbas ja 25 µg/ml seesmises pumbas.

Infusioonilahuse ettevalmistuse ja käsitlemise ajal ning pumpa uuesti täites tuleb järgida rangeid aseptikareegleid. Patsient ja meditsiinitöötaja peavad olema tuttavad sisemise ja välimise infusioonisüsteemi kasutamisega ja teadlikud vajadusest olla tähelepanelik, et vältida infektsiooni.

Täpseid juhiseid pumpade kasutuseks saab tootjalt.

On tõestatud, et Prialt sobib keemiliselt ja füüsikaliselt implanteeritava Synchronmedi pumba ja välise CADD-Micro pumbaga, kui kasutatakse eespool toodud kontsentratsioone. Keemilised ja füüsikalised omadused püsivad Synchronmedi pumba puhul 14 päeva temperatuuril 37 °C, kui pumbaga ei ole eelnevalt ravimit manustatud. Esimene lahus tuleb seetõttu asendada 14 päeva möödudes.

Synchronmedi pumbas, millega oli eelnevalt manustatud ravimit, püsis Prialt 37 °C juures stabiilsena 60 päeva. CADD-Micro pumba puhul on tõestatud stabiilsuse püsimine toatemperatuuril 21 päeva jooksul.

Tehnilised andmed on esitatud ainult teadmiseks ega tohiks piirata tervishoiutöötaja valikut. Prialti manustades tuleb kasutada CE-tähisega pumпасid, mis vastavad Synchronmedi ja CADD-Micro pumpadele.

Kui pumпасid on eelnevalt kasutatud teiste ravimite manustamiseks, tuleb need kolm korda läbi pesta naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) säilitusainevaba süstelahusega, enne kui pump täidetakse Prialtiga. Minimeerida õhu sattumist pumba mahutisse või kolbampulli, sest zikonotiid võib laguneda hapniku toimel.

Enne ravi alustamist tuleb sisemist pumba loputada kolm korda kahe milliliitri Prialti lahusega, mille kontsentratsioon on 25 µg/ml. Prialti kontsentratsioon varem kasutatava pumbas võib väheneda seoses ravimi adsorbeerumisega seadme pinnale ja/või lahjenemisega seadme jääkruumi tõttu. Seetõttu tuleb mahuti tühjendada ja uuesti täita 14 päeva pärast Prialti esmakordset kasutust. Seejärel tuleb pumba tühjendada ja uuesti täita iga 60 päeva järel.

Prialti tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võimalike osakeste ja värvimuutuste suhtes. Värvuselt muutunud, hägust või võõrosakestega lahust ei tohi kasutada.

Ainult ühekordseks kasutuseks. Kasutatava ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. veebruar 2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. september 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD)
TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

HWI pharma services GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA
PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prialt 25 mikrogrammi/ml infusioonilahus
zikonotiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 25 mikrogrammi zikonotiidi (atsetaadina)
Iga viaal sisaldab 500 mikrogrammi zikonotiidi (atsetaadina).

3. ABIAINED

Metioniin, naatriumkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus

1 viaal 20 ml
500 mikrogrammi / 20 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intratekaalne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollemdamm 150-151
14199 Berlin
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/302/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VIAAL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Prialt 25 µg/ml infusioonilahus
zikonotiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 25 mikrogrammi zikonotiidi (atsetaadina)
Iga viaal sisaldab 500 mikrogrammi zikonotiidi (atsetaadina).

3. ABIAINED

Metioniin, naatriumkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus

1 viaal 20 ml
500 mikrogrammi / 20 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intratekaalne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollemdamm 150-151
14199 Berlin
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/302/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prialt 100 mikrogrammi/ml infusioonilahus
zikonotiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml:

Iga ml sisaldab 100 mikrogrammi/ml zikonotiidi (atsetaadina)
Iga viaal sisaldab 100 mikrogrammi zikonotiidi (atsetaadina).

2 ml:

Iga ml sisaldab 100 mikrogrammi/ml zikonotiidi (atsetaadina).
Iga viaal sisaldab 200 mikrogrammi zikonotiidi (atsetaadina).

5 ml:

Iga ml sisaldab 100 mikrogrammi/ml zikonotiidi (atsetaadina).
Iga viaal sisaldab 500 mikrogrammi zikonotiidi (atsetaadina).

3. ABIAINED

Metioniin, naatriumkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus

1 ml:

1 viaal 1 ml
1 ml
100 mikrogrammi / 1 ml

2 ml:

1 viaal 2 ml
2 ml
200 mikrogrammi / 2 ml

5 ml:

1 viaal 5 ml
5 ml
500 mikrogrammi / 5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intratekaalne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

1 ml:

EU/1/04/302/001

2 ml:

EU/1/04/302/002

5 ml:

EU/1/04/302/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Prialt 100 µg/ml infusioon
Zikonotiid
Intratekaalne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Partii nr

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

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. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Prialt 25 mikrogrammi/ml infusioonilahus Zikonotiid

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Prialt ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Prialti saamist
3. Kuidas Prialti kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Prialti säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Prialt ja milleks seda kasutatakse

Prialt sisaldab toimeainena zikonotiidi, mis kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse analgeetikumideks ehk valuvaigistiteks. Prialti kasutatakse tugeva valu pikaajaliseks raviks täiskasvanutel, kes vajavad valuvaigistit intratekaalse süstena (süst seljaaju ja aju ümbritsevasse ruumi).

2. Mida on vaja teada enne Prialti saamist

Prialti ei tohi teile manustada

- kui olete zikonotiidi või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui saate vähivastast ravimit, mida manustatakse seljaaju ümbritsevasse ruumi;
- kui teil on varem olnud zikonotiidiga seoses enesetapukatseid või -mõtteid.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ja pärast intratekaalse zikonotiidi manustamise alustamist, intratekaalse zikonotiidi kasutamise ajal ning kohe, kui ilmnevad mistahes depressiivsuse sümptomid, peavad patsiendid läbima neuropsühhiaatrilise hindamise.

Hooldaja peab võtma raviarstiga ühendust kohe, kui patsiendil tekivad potentsiaalselt eluohtlikud kõrvaltoimed.

Enne Prialti saamist pidage nõu oma arstiga.

- Prialtiga pikaajalise ravimise toime ei ole veel kindlalt teada ning ei ole välistatud võimalik toksiline mõju seljaajule. Pikaajalise ravi vajaduse korral võib osutuda vajalikuks teid jälgida (arsti äranägemisel);
- kui teile manustatakse Prialti kehavälise pumbaga, on oluline kontrollida üks kord ööpäevas võimalikke põletikunähte kohas, kus voolik siseneb kehasse;
- kui täheldate vooliku ümber põletikunähte, nagu punetus, turse, valu või eritis, teatage sellest otsekohe arstile ja kaaluge põletikuravi vajadust;
- kui vooliku ümbrus muutub tundlikuks, kuid põletikunähte sellega ei kaasne, peaksite konsulteerima arstiga nii kiiresti kui võimalik, sest tundlikkus võib olla põletiku varajane tunnus;
- kui te saate Prialti väljaspool keha kantava pumba abil ja ükskõik milline infusioonivooliku osa tuleb lahti, peate viivitamatult võtma ühendust arsti või meditsiiniõega;

- kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest: kõrge temperatuur, peavalu, kaelakangus, väsimus, segasus, iiveldustunne, oksendamine või mõnikord ka krambid, võivad need olla ajukelmepõletiku ehk meningiidi nähud. Mainitud sümptomite ilmnedes teavitage sellest viivitamatult oma arsti;
- kui märkate endal ükskõik millist kõrvaltoimet seoses mõtlemise, tuju või mälu, siis teavitage sellest palun oma arsti;
- öelge oma arstile, kui te saate keemiaravi;
- kui ensüüm kreatiini kinaasi tase teie veres on tõusnud, võib teie arst jälgida seda taset, kuigi see tavaliselt sümptomeid ega häireid ei põhjusta. Peale selle võib teil vahel tekkida lihasehäireid. Sellisel juhul peate sellest arstile kohe teatama, sest ta võib otsustada teie ravi Prialtiga katkestada;
- öelge kohe arstile, kui teil tekib pärast ravi saamist mõni järgmistest sümptomitest: äkki tekkiv vilistav hingamine, raskendatud hingamine, valu rinnkeres, laugude, näo või huulte turse, lööve või kihelus (eriti kogu kehal). Need võivad olla raske allergilise reaktsiooni nähud;
- tugevat pikaajalist valu kannatavatel patsientidel suureneb enesetapu ja enesetapukatsete tõenäosus võrreldes üldise elanikkonnaga. Prialt võib põhjustada või süvendada depressiooni inimestel, kes on sellele niigi vastuvõtlikud. Kui teil on või on olnud depressioon, öelge seda oma tervishoiutöötajale enne ravi alustamist Prialtiga. Kui pärast ravi alustamist Prialtiga teie depressioon süveneb või tekivad muud meeleoluhäire sümptomid, öelge seda oma tervishoiutöötajale;
- ravi ajal võite tunda uimasust või kaotada osaliselt arusaamise ümbritsevast. Sellisel juhul teatage sellest kohe arstile, kes võib otsustada ravi Prialtiga katkestada.

Lapsed ja noorukid

Prialti ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja Prialt

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mingeid muid ravimeid (näiteks baklofeen lihasspasmide raviks, klonidiin kõrgvererõhu raviks, bupivakaiin paikseks tuimestuseks, morfiin valuvaigistina, propofool üldanesteesiaks või muu intratekaalse süstena (selja- ja peaaugu ümbritsevasse ruumi) manustatav ravim). Te võite end tunda unisena, kui võtate Prialtiga samaaegselt teatud teisi valuravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Prialti ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Prialti kasutajail on ilmnenud segasust ja unisust. Küsige oma arstilt nõu, enne kui hakkate autot juhtima või masinaid käsitsema.

Prialt sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi maksimaalses soovitatavas intratekaalses annuses (21,6 mikrogrammi ööpäevas), see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Prialti kasutada

Teie ravi Prialtiga korraldab arst, kellel on kogemusi ravimite manustamisel seljaaju ümbritsevasse ruumi ning samuti sisemiste ja välimiste pumpade kasutamisel.

Soovitatav algannus on *mitte rohkem kui* 2,4 mikrogrammi ööpäevas. Teie arst võib Prialti annust kohandada väga aeglaselt vastavalt teie valu tugevusele, suurendades annust mitte enam kui 2,4 mikrogrammi võrra ööpäevas. Maksimaalne annus on 21,6 mikrogrammi ööpäevas. Ravi alguses

võib teie arst annust suurendada 1 kuni 2 või enama päeva tagant. Kui kõrvaltoimed on liiga tugevad, võib vajaduse korral annust langetada või ravimi ülekande lõpetada.

Prialti manustatakse väga aeglase püsisüstena seljaaju ümbritsevasse ruumi (intratekaalne). Ravimit manustatakse pidevalt pumbaga, mis on implanteeritud teie kõhuseina või asub kehaväliselt vöökotis. Arst arutab koos teiega, milline pump sobib teile kõige paremini ja millal peate oma pumpa uuesti täitma.

Valuvaigistav toime võib olla saavutatav järk-järgult, kohandades Prialti annust väga aeglaselt. Kui te tunnete, et ka Prialti saades on valud liiga tugevad või kõrvaltoimed liiga suured, rääkige sellest oma arstile.

Enne Prialti määramist võib arst otsustada aeglaselt ära jätta seljaaju piirkonda manustatavad opiaadid (teist tüüpi ravimid, mida kasutatakse valu raviks) ja asendada need alternatiivsete valuravimitega.

Kui te saate Prialti rohkem, kui ette nähtud

Kui te saate Prialti rohkem, kui arst on määranud, võite tunda ennast halvasti, mis võib ilmneda segasuse, kõneprobleemide, sõnade leidmise raskuse, liigse värisemise, pearingluse, liigse unisuse ning haiglase enesetunde või iiveldusena. Nendel juhtudel võtke kohe ühendust oma arstiga või pöörduge haiglasse.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Peate kohe arstile ütlema, kui te märkate järgmisi tõsisi kõrvaltoimeid, sest te võite vajada kiireloomulist ravi.

- Meningiit (võib esineda kuni 1 inimesel 100st) – pea- ja seljaajukelme põletik, mida tavaliselt põhjustab infektsioon. Meningiidi sümptomid on peavalu, kaela jäikus, ereda valguse mittetalumine, palavik, oksendamine, segasus ja uimasus.
- Krampid (võib esineda kuni 1 inimesel 100st) – krampide puhul hakkab inimese keha kiiresti ja kontrollimatult vappuma. Krampide ajal toimuvad lihaste korduvad kokkutõmbed ja lõtvumised ning inimene võib kaotada teadvuse.
- Enesetapumõtted või -katse (võib esineda kuni 1 inimesel 100st).
- Rabdomüolüüs (võib esineda kuni 1 inimesel 100st) – lihaskiudude lagunemine, mis võib põhjustada neerukahjustust. Rabdomüolüüsi sümptomid on uriini ebatavaline värvus (pruuni värvi), uriinierituse vähenemine, lihaskrampid, lihaskiudude lagunemine ja lihaste valulikkus.
- Kooma (võib esineda kuni 1 inimesel 100st) – teadvuseta olek, kus on raske reageerida või ärgata.
- Anafülaktiline reaktsioon (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) – on raske allergiline reaktsioon, mille nähud on äkki tekkiv vilistav hingamine, hingamisraskus, valu rindkeres, laugude, näo või huulte turse, lööve või kihelus (eriti kogu kehal).

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

Segasus, pearinglus, ähmane nägemine, peavalu, silmade kiired liigutused edasi ja tagasi, mälu kadu või -häired (kalduvus unustada), oksendamine, iiveldus, üldine nõrkus ja uimasus.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

Isulangus, ärevus või ärevuse süvenemine, meelepetted, uinumiskraskused, unehäired, agitatsioon, orientatsioonihäired, depressioon või depressiooni süvenemine, närvilisus, tuju kõikumine, vaimse seisundi muutused (ebatavalised mõtted, segasus), paranoia, ärrituvus, segasusseisundi süvenemine, õppimis-, mälu- või mõtlemiskraskused, reflekside puudumine või nõrgenemine, kraskused sõnade välja ütlemisel või kõnest aru saamisel, segane kõne, rääkimiskraskused või võimetus rääkida, pikaldasus, tasakaalu- või koordineerimishäired, põletustunne, ebatavaliselt suurenenud tundlikkus, teadvustaseme langus (ei reageeri või peaaegu teadvuseta), sedatsioon, kontsentratsiooniskraskused, lõhnatundlikkuse häired, maitsetundlikkuse puudumine või häired, värisemine, torkimise- ja kihelustunne, topelnägemine, muud nägemishäired, valgustalumatus, tinnitus (kumin kõrvus), peeringlus või pöörlemise tunne, peapööritus või -ringlus püsti tõustes, madal vererõhk, hingeldus, suukuivus, iivelduse süvenemine, kõhulahtisus, kõhukinnisus, higistamine, lihase nõrkus, lihase spasmid, lihasekrampid, lihase- ja liigesevalud, valu või kraskused urineerimisel, kraskused urineerima hakata või urineerimist kontrollida, närviline olek, kukkumine, valu või valu ägenemine, nõrkus, külmatus, näo, jalgade või jalalabade tursed, valu rinnus, vere biokeemiliste näitajate muutused, vaimse võimekuse vähenemine ja kehakaalulangus.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

Verenakkus, deliirium (vaimne segasusseisund), psüühiline häire (ebanormaalne mõtlemine ja tajud), mõtlemishäired, ebanormaalsed unenäod, võimetus end selgelt väljendada, teadvuse kaotus, tardumus (mittereageerivus / raskesti äratavus), insult, entsefalopaatia (ajuhäire), agressiivsus, südame rütmihäired, raskendatud hingamine, seedehäire, lööve, lihasepõletik, seljavalu, lihastõmbused, kaelavalu, äge neerupuudulikkus, südame EKG kõrvalekalded, kehatemperatuuri tõus, käimiskraskused.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Prialti säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 60 päeva jooksul temperatuuril 37 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahjendatud ravim kohe kanda üle infusioonipumpa. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate värvimuutust või hägusust või selles on nähtavaid osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Prialt sisaldab

- Toimeaine on zikonotiid.
- Üks ml lahust sisaldab 25 mikrogrammi zikonotiidi (atsetaadina).
- Iga 20 ml viaal sisaldab 500 mikrogrammi zikonotiidi (atsetaadina).
- Teised koostisosad on metioniin, naatriumkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape ja naatriumhüdrokksiid.

Kuidas Prialt välja näeb ja pakendi sisu

Prialt on selge ja värvitu infusioonilahus (infusioon). Prialt on saadaval pakenditena, mis sisaldavad ühte viaali 20 ml lahusega.

Müügiloa hoidja:

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Saksamaa

Tootja:

HWI pharma services GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Prialt tarnitakse selge, värvitu lahusega ühekordse kasutusega vialides. Seda tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võimalike osakeste ja värvimuutuste suhtes. Värvuselt muutunud, hägusad või võõrosakestega lahust ei tohi kasutada.

Ainult ühekordseks kasutuseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Kui Prialti on vaja eelnevalt lahjendada, tuleb seda enne kasutust teha aseptilistes tingimustes säilitusainevaba naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Infusioonipumbas kasutatava lahuse zikonotiidi kontsentratsioon ei tohi olla madalam kui 5 µg/ml välises pumbas ja 25 µg/ml seesmises pumbas.

Infusioonilahuse ettevalmistuse ja käsitsemise ajal ning pumpa uuesti täites tuleb järgida rangeid aseptikareegleid. Patsient ja meditsiinitöötaja peavad olema tuttavad sisemise ja välimise infusioonisüsteemi kasutamisega ja teadlikud vajadusest olla tähelepanelik, et vältida infektsiooni.

Täpseid juhiseid pumpade kasutuseks saab tootjalt.

On tõestatud, et Prialt sobib keemiliselt ja füüsikaliselt implanteeritava Synchronmedi pumba ja välise CADD-Micro pumbaga, kui kasutatakse eespool toodud kontsentratsioone. Keemilised ja füüsikalised omadused püsivad Synchronmedi pumba puhul 14 päeva temperatuuril 37 °C, kui pumbaga ei ole eelnevalt ravimit manustatud. Esimene lahus tuleb seetõttu asendada 14 päeva möödudes.

Synchronmedi pumbas, millega oli eelnevalt manustatud ravimit, püsis Prialt 37 °C juures stabiilsena 60 päeva. CADD-Micro pumba puhul on täheldatud stabiilsust 21 päeva toatemperatuuril.

Tehnilised andmed on esitatud ainult teadmiseks ega tohiks piirata tervishoiutöötaja valikut. Prialti manustades tuleb kasutada CE-tähisega pumpasid, mis vastavad Synchronmedi ja CADD-Micro pumpadele.

Kui pumпасid on eelnevalt kasutatud teiste ravimite manustamiseks, tuleb need kolm korda läbi pesta naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) säilitusainevaba süstelahusega, enne kui pump täidetakse Prialtiga. Minimeerida õhu sattumist pumba mahutisse või kolbampulli, sest zikonotiid võib laguneda hapniku toimel.

Enne ravi alustamist tuleb sisemist pumpa loputada kolm korda kahe milliliitri Prialti lahusega, mille kontsentratsioon on 25 µg/ml. Prialti kontsentratsioon varem kasutatud pumbas võib väheneda seoses ravimi adsorbeerumisega seadme pinnale ja/või lahjenemisega seadme jääkruumi tõttu. Seetõttu tuleb mahuti tühjendada ja uuesti täita 14 päeva pärast Prialti esmakordset kasutust. Seejärel tuleb pumpa tühjendada ja uuesti täita iga 60 päeva järel.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Prialt 100 mikrogrammi/ml infusioonilahus Zikonotiid

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Prialt ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Prialti saamist
3. Kuidas Prialti kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Prialti säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Prialt ja milleks seda kasutatakse

Prialt sisaldab toimeainena zikonotiidi, mis kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse analgeetikumideks ehk valuvaigistiteks. Prialti kasutatakse tugeva valu pikaajaliseks raviks täiskasvanutel, kes vajavad valuvaigistit intratekaalse süstena (süst seljaaju ja aju ümbritsevasse ruumi).

2. Mida on vaja teada enne Prialti saamist

Prialti ei tohi teile manustada

- kui olete zikonotiidi või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui saate vähivastast ravimit, mida manustatakse seljaaju ümbritsevasse ruumi;
- kui teil on varem olnud zikonotiidiga seoses enesetapukatseid või -mõtteid.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ja pärast intratekaalse zikonotiidi manustamise alustamist, intratekaalse zikonotiidi kasutamise ajal ning kohe, kui ilmnevad mistahes depressiivsuse sümptomid, peavad patsiendid läbima neuropsühhiaatrilise hindamise.

Hooldaja peab võtma raviarstiga ühendust kohe, kui patsiendil tekivad potentsiaalselt eluohtlikud kõrvaltoimed.

Enne Prialti saamist pidage nõu oma arstiga.

- Prialtiga pikaajalise ravimise toime ei ole veel kindlalt teada ning ei ole välistatud võimalik toksiline mõju seljaajule. Pikaajalise ravi vajaduse korral võib osutuda vajalikuks teid jälgida (arsti äranägemisel);
- kui teile manustatakse Prialti kehavälise pumbaga, on oluline kontrollida üks kord ööpäevas võimalikke põletikunähte kohas, kus voolik siseneb kehasse;
- kui täheldate vooliku ümber põletikunähte, nagu punetus, turse, valu või eritis, teatage sellest otsekohe arstile ja kaaluge põletikuravi vajadust;
- kui vooliku ümbrus muutub tundlikuks, kuid põletikunähte sellega ei kaasne, peaksite konsulteerima arstiga nii kiiresti kui võimalik, sest tundlikkus võib olla põletiku varajane tunnus;
- kui te saate Prialti väljaspool keha kantava pumba abil ja ükskõik milline infusioonivooliku osa tuleb lahti, peate viivitamatult võtma ühendust arsti või meditsiiniõega;

- kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest: kõrge temperatuur, peavalu, kaelakangus, väsimus, segasus, iiveldustunne, oksendamine või mõnikord ka krampid, võivad need olla ajukelmepõletiku ehk meningiidi nähud. Mainitud sümptomite ilmnedes teavitage sellest viivitamatult oma arsti;
- kui märkate endal ükskõik millist kõrvaltoimet seoses mõtlemise, tuju või mälu, siis teavitage sellest palun oma arsti;
- öelge oma arstile, kui te saate keemiaravi;
- kui ensüüm kreatiini kinaasi tase teie veres on tõusnud, võib teie arst jälgida seda taset, kuigi see tavaliselt sümptomeid ega häireid ei põhjusta. Peale selle võib teil vahel tekkida lihasehäireid. Sellisel juhul peate sellest arstile kohe teatama, sest ta võib otsustada teie ravi Prialtiga katkestada;
- öelge kohe arstile, kui teil tekib pärast ravi saamist mõni järgmistest sümptomitest: äkki tekkiv vilistav hingamine, raskendatud hingamine, valu rinnkeres, laugude, näo või huulte turse, lööve või kihelus (eriti kogu kehal). Need võivad olla raske allergilise reaktsiooni nähud;
- tugevat pikaajalist valu kannatavatel patsientidel suureneb enesetapu ja enesetapukatsete tõenäosus võrreldes üldise elanikkonnaga. Prialt võib põhjustada või süvendada depressiooni inimestel, kes on sellele niigi vastuvõtlikud. Kui teil on või on olnud depressioon, öelge seda oma tervishoiutöötajale enne ravi alustamist Prialtiga. Kui pärast ravi alustamist Prialtiga teie depressioon süveneb või tekivad muud meeleoluhäire sümptomid, öelge seda oma tervishoiutöötajale;
- ravi ajal võite tunda uimasust või kaotada osaliselt arusaamise ümbritsevast. Sellisel juhul teatage sellest kohe arstile, kes võib otsustada ravi Prialtiga katkestada.

Lapsed ja noorukid

Prialti ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja Prialt

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mingeid muid ravimeid (näiteks baklofeen lihasspasmide raviks, klonidiin kõrgvererõhu raviks, bupivakaiin paikseks tuimestuseks, morfiin valuvaigistina, propofool üldanesteesiaks või muu intratekaalse süstena (selja- ja peajaaju ümbritsevasse ruumi) manustatav ravim). Te võite end tunda unisena, kui võtate Prialtiga samaaegselt teatud teisi valuravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Prialti ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Prialti kasutajail on ilmnenud segasust ja unisust. Küsige oma arstilt nõu, enne kui hakkate autot juhtima või masinaid käsitsema.

Prialt sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi maksimaalses soovitatavas intratekaalses annuses (21,6 mikrogrammi ööpäevas), see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Prialti kasutada

Teie ravi Prialtiga korraldab arst, kellel on kogemusi ravimite manustamisel seljaaju ümbritsevasse ruumi ning samuti sisemiste ja välimiste pumpade kasutamisel.

Soovitatav algannus on *mitte rohkem kui* 2,4 mikrogrammi ööpäevas. Teie arst võib Prialti annust kohandada väga aeglaselt vastavalt teie valu tugevusele, suurendades annust mitte enam kui 2,4 mikrogrammi võrra ööpäevas. Maksimaalne annus on 21,6 mikrogrammi ööpäevas. Ravi alguses

võib teie arst annust suurendada 1 kuni 2 või enama päeva tagant. Kui kõrvaltoimed on liiga tugevad, võib vajaduse korral annust langetada või ravimi ülekande lõpetada.

Prialti manustatakse väga aeglase püsisüstena seljaaju ümbritsevasse ruumi (intratekaalne). Ravimit manustatakse pidevalt pumbaga, mis on implanteeritud teie kõhuseina või asub kehaväliselt vöökotis. Arst arutab koos teiega, milline pump sobib teile kõige paremini ja millal peate oma pumpa uuesti täitma.

Valuvaigistav toime võib olla saavutatav järk-järgult, kohandades Prialti annust väga aeglaselt. Kui te tunnete, et ka Prialti saades on valud liiga tugevad või kõrvaltoimed liiga suured, rääkige sellest oma arstile.

Enne Prialti määramist võib arst otsustada aeglaselt ära jätta seljaaju piirkonda manustatavad opiaadid (teist tüüpi ravimid, mida kasutatakse valu raviks) ja asendada need alternatiivsete valuravimitega.

Kui te saate Prialti rohkem, kui ette nähtud

Kui te saate Prialti rohkem, kui arst on määranud, võite tunda ennast halvasti, mis võib ilmneda segasuse, kõneprobleemide, sõnade leidmise raskuse, liigse värisemise, pearingluse, liigse unisuse ning haiglase enesetunde või iiveldusena. Nendel juhtudel võtke kohe ühendust oma arstiga või pöörduge haiglasse.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Peate kohe arstile ütlema, kui te märkate järgmisi tõsisi kõrvaltoimeid, sest te võite vajada kiireloomulist ravi.

- Meningiit (võib esineda kuni 1 inimesel 100st) – pea- ja seljaajukelme põletik, mida tavaliselt põhjustab infektsioon. Meningiidi sümptomid on peavalu, kaela jäikus, ereda valguse mittetalumine, palavik, oksendamine, segasus ja uimasus.
- Krampid (võib esineda kuni 1 inimesel 100st) – krampide puhul hakkab inimese keha kiiresti ja kontrollimatult vappuma. Krampide ajal toimuvad lihaste korduvad kokkutõmbed ja lõtvumised ning inimene võib kaotada teadvuse.
- Enesetapumõtted või -katse (võib esineda kuni 1 inimesel 100st).
- Rabdomüolüüs (võib esineda kuni 1 inimesel 100st) – lihaskiudude lagunemine, mis võib põhjustada neerukahjustust. Rabdomüolüüsi sümptomid on uriini ebatavaline värvus (pruuni värvi), uriinierituse vähenemine, lihaskrampid, lihaskiudude lagunemine ja lihaste valulikkus.
- Kooma (võib esineda kuni 1 inimesel 100st) – teadvuseta olek, kus on raske reageerida või ärgata.
- Anafülaktiline reaktsioon (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) – on raske allergiline reaktsioon, mille nähud on äkki tekkiv vilistav hingamine, hingamisraskus, valu rindkeres, laugude, näo või huulte turse, lööve või kihelus (eriti kogu kehal).

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

Segasus, pearinglus, ähmane nägemine, peavalu, silmade kiired liigutused edasi ja tagasi, mälu kadu või -häired (kalduvus unustada), oksendamine, iiveldus, üldine nõrkus ja uimasus.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

Isulangus, ärevus või ärevuse süvenemine, meelepetted, uinumiskraskused, unehäired, agitatsioon, orientatsioonihäired, depressioon või depressiooni süvenemine, närvilisus, tuju kõikumine, vaimse seisundi muutused (ebatavalised mõtted, segasus), paranoia, ärrituvus, segasusseisundi süvenemine, õppimis-, mälu- või mõtlemiskraskused, refleksi puudumine või nõrgenemine, kraskused sõnade välja ütlemisel või kõnest aru saamisel, segane kõne, rääkimiskraskused või võimetus rääkida, pikaldasus, tasakaalu- või koordinatsioonihäired, põletustunne, ebatavaliselt suurenenud tundlikkus, teadvustaseme langus (ei reageeri või peaaegu teadvuseta), sedatsioon, kontsentratsioonikraskused, lõhnatundlikkuse häired, maitsetundlikkuse puudumine või häired, värisemine, torkimise- ja kihelustunne, topelnägemine, muud nägemishäired, valgustalumatus, tinnitus (kumin kõrvus), pearinglus või pöörlemise tunne, peapööritus või -ringlus püsti töustes, madal vererõhk, hingeldus, suukuivus, iivelduse süvenemine, kõhulahtisus, kõhukinnisus, higistamine, lihase nõrkus, lihasespasmid, lihasekrampid, lihase- ja liigesevalud, valu või kraskused urineerimisel, kraskused urineerima hakata või urineerimist kontrollida, närviline olek, kukkumine, valu või valu ägenemine, nõrkus, külmatus, näo, jalgade või jalalabade tursed, valu rinnus, vere biokeemiliste näitajate muutused, vaimse võimekuse vähenemine ja kehakaalulangus.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

Verenakkus, deliirium (vaimne segasusseisund), psüühiline häire (ebanormaalne mõtlemine ja tajud), mõtlemishäired, ebanormaalsed unenäod, võimetus end selgelt väljendada, teadvuse kaotus, tardumus (mittereageerivus / raskesti äratatavus), insult, entsefalopaatia (ajuhäire), agressiivsus, südame rütmihäired, raskendatud hingamine, seedehäire, lööve, lihasepõletik, seljavalu, lihastõmbused, kaelavalu, äge neerupuudulikkus, südame EKG kõrvalekalded, kehatemperatuuri tõus, käimiskraskused.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Prialti säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 60 päeva jooksul temperatuuril 37 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahjendatud ravim kohe kanda üle infusioonipumpa. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate värvimuutust või hägusust või selles on nähtavaid osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Prialt sisaldab

- Toimeaine on zikonotiid.
- Üks ml lahust sisaldab 100 mikrogrammi zikonotiidi (atsetaadina).
- Iga 1 ml viaal sisaldab 100 mikrogrammi; iga 2 ml viaal sisaldab 200 mikrogrammi; iga 5 ml viaal sisaldab 500 mikrogrammi.
- Teised koostisosad (abiained) on metioniin, naatriumkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape ja naatriumhüdrokksiid.

Kuidas Prialt välja näeb ja pakendi sisu

Prialt on selge ja värvitu infusioonilahus (infusioon). Prialt on saadaval pakenditena, mis sisaldavad ühte viaali 1 ml, 2 ml või 5 ml lahusega. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja:

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Saksamaa

Tootja:

HWI pharma services GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:**Kasutamise- ja käsitsemisjuhend**

Prialt tarnitakse selge, värvitu lahusega ühekordse kasutusega vialides. Seda tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võimalike osakeste ja värvimuutuste suhtes. Värvuselt muutunud, hägusad või võõrosakestega lahust ei tohi kasutada.

Ainult ühekordseks kasutuseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Kui Prialti on vaja eelnevalt lahjendada, tuleb seda enne kasutust teha aseptilistes tingimustes säilitusainevaba naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Infusioonipumbas kasutatava lahuse zikonotiidi kontsentratsioon ei tohi olla madalam kui 5 µg/ml välises pumbas ja 25 µg/ml seesmises pumbas.

Infusioonilahuse ettevalmistuse ja käsitsemise ajal ning pumpa uuesti täites tuleb järgida rangeid aseptikareegleid. Patsient ja meditsiinitöötaja peavad olema tuttavad sisemise ja välise infusioonisüsteemi kasutamisega ja teadlikud vajadusest olla tähelepanelik, et vältida infektsiooni.

Täpseid juhiseid pumpade kasutuseks saab tootjalt.

On tõestatud, et Prialt sobib keemiliselt ja füüsikaliselt implanteeritava Synchronmedi pumba ja välise CADD-Micro pumbaga, kui kasutatakse eespool toodud kontsentratsioone. Keemilised ja füüsikalised omadused püsivad Synchronmedi pumba puhul 14 päeva temperatuuril 37 °C, kui pumbaga ei ole eelnevalt ravimit manustatud. Esimene lahus tuleb seetõttu asendada 14 päeva möödudes.

Synchronmedi pumbas, millega oli eelnevalt manustatud ravimit, püsis Prialt 37 °C juures stabiilsena 60 päeva. CADD-Micro pumba puhul on täheldatud stabiilsust 21 päeva toatemperatuuril.

Tehnilised andmed on esitatud ainult teadmiseks ega tohiks piirata tervishoiutöötaja valikut. Prialti manustades tuleb kasutada CE-tähisega pumpasid, mis vastavad Synchronmedi ja CADD-Micro pumpadele.

Kui pumпасid on eelnevalt kasutatud teiste ravimite manustamiseks, tuleb need kolm korda läbi pesta naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) säilitusainevaba süstelahusega, enne kui pump täidetakse Prialtiga. Minimeerida õhu sattumist pumba mahutisse või kolbampulli, sest zikonotiid võib laguneda hapniku toimel.

Enne ravi alustamist tuleb sisemist pumpa loputada kolm korda kahe milliliitri Prialti lahusega, mille kontsentratsioon on 25 µg/ml. Prialti kontsentratsioon varem kasutamata pumbas võib väheneda seoses ravimi adsorbeerumisega seadme pinnale ja/või lahjenemisega seadme jääkruumi tõttu. Seetõttu tuleb mahuti tühjendada ja uuesti täita 14 päeva pärast Prialti esmakordset kasutust. Seejärel tuleb pumpa tühjendada ja uuesti täita iga 60 päeva järel.