

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prialt 25 mikrogram/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 25 mikrogram ziconotid (som acetat).

Hvert hetteglass á 20 ml inneholder 500 mikrogram ziconotid (som acetat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning (infusjon).

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Prialt er indisert for behandling av alvorlige, kroniske smerter hos voksne som trenger intratekal (i.t.) analgesi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med ziconotid må kun utføres av lege med erfaring fra intratekal (i.t.) legemiddeladministrasjon.

Pasienter skal gjennomgå en nevropsykiatrisk vurdering før, etter oppstart av intratekal ziconotid, under intratekal ziconotid samt umiddelbart når tegn eller symptomer på depresjon oppstår (se pkt. 4.3, 4.4, 4.8 og 5.1).

Dosering

Doseinitiering

Dosering med zikonotid skal startes ved *ikke mer enn* 2,4 mikrogram/dag og titreres på individuelt grunnlag i henhold til pasientens respons på analgesien og bivirkninger.

Dosetitrering

For hver dosetitrering skal doseringsbehov vurderes og pumpens infusjonshastighet justeres etter behov for å oppnå den nye doseringen.

Pasientene kan titreres i dosetrinn på $\leq 2,4$ mikrogram/dag opptil en maksimal dose på 21,6 mikrogram/dag. Minste intervall mellom doseøkninger er 24 timer. Anbefalt intervall er av sikkerhetshensyn 48 timer eller mer.

Maksimal daglig dose er 21,6 mikrogram/dag (0,9 mikrogram/time).

Gjennomsnittlig dose ved respons er omtrent 6,0 mikrogram/dag og omtrent 75 % av de responderende pasientene trengte $\leq 9,6$ mikrogram/dag i placebokontrollerte kliniske utprøvinger. For å begrense forekomsten av alvorlige bivirkninger indikerer imidlertid rapporter fra klinisk praksis at

responderende pasienter kan trenge en mindre daglig dose på omtrent 3,0–4,5 mikrogram/dag eller lavere.

Juster dosen med intratekal ziconotid i henhold til smertens alvorlighetsgrad, pasientens respons på behandlingen og forekomsten av bivirkninger.

Generell behandling av bivirkninger

Om nødvendig kan dosen reduseres med en hvilken som helst mengde (inkludert å stoppe infusjonen helt) for behandling av bivirkninger.

Seponeringsregel

Behandlingen skal seponeres dersom det mangler effektivitet eller denne ikke er tilstrekkelig, definert som smertereduksjon lavere enn 20 % ved maksimalt tolerert dose. Forholdet mellom nytte og risiko skal alltid vurderes av legen på et individuelt grunnlag.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført studier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. En bør utvise forsiktighet når ziconotid administreres til pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført studier hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. En bør utvise forsiktighet når ziconotid administreres til pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Eldre pasienter ≥ 65 år

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre voksne. Det skal imidlertid tas hensyn til at nyre- og/eller leverinsuffisiens er vanligere hos pasienter ≥ 65 år.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av ziconotid hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Intratekal bruk.

Ziconotid må administreres som en kontinuerlig infusjon via et intratekalt kateter ved bruk av ekstern eller internt implantert mekanisk infusjonspumpe som kan tilføre et nøyaktig infusjonsvolum. Da risikoen for meningitt sekundært til langvarig kateterisering av intratekalrommet er større med et eksternt kateterinfusjonssystem, anbefales interne systemer til administrasjon av ziconotid over lange perioder (se pkt. 4.4.). Eksternt katetersystem bør kun brukes hvis et internt system ikke kan implanteres.

Hvis lave doser av ziconotid er nødvendig, for eksempel ved start på titrering, må ziconotid fortynnes før bruk med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning uten konserveringsmidler.

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kombinasjon med i.t. kjemoterapi (se pkt. 4.5).

Tidligere historikk med psykose med ziconotid.

Tidligere selvmordsforsøk eller selvmordstanker med ziconotid (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

Infeksjon på mikroinfusjonsinjiseringsstedet, ukontrollert hemoragisk diatese og spinal kanalobstruksjon som svekker sirkulasjon av cerebrospinalvæske (CSF).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter skal gjennomgå en nevropsykiatrisk evaluering før, etter oppstart av intratekal ziconotid og under intratekal ziconotid samt umiddelbart når tegn eller symptomer på depresjon oppstår (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.8).

Omsorgspersoner skal kontakte lege umiddelbart hvis pasienten opplever symptomer på potensielt livstruende bivirkninger.

Langtidsbruk

Selv om ziconotid er studert i åpne, langtidsstudier av effekt og sikkerhet, er det ikke utført kontrollerte studier med lengre varighet enn 3 uker (se pkt. 5.1). Mulige langsiktige lokale toksiske effekter på ryggmargen er ikke utelukket, og det foreligger begrensede prekliniske data i denne forbindelse (se pkt. 5.3). Derfor bør en utvise forsiktighet under langvarig behandling.

Infeksjonsrisiko

Administrasjon av legemidler via intratekal (i.t.) tilførsel innebærer risiko for potensielt alvorlige infeksjoner, som meningitt, som kan være livstruende. Meningitt på grunn av innføring av organismer langs kateterbanen eller utilsiktet kontaminering av infusjonssystemet er en kjent komplikasjon ved intratekal administrasjon av legemidler, særlig med eksterne systemer.

Pasienter og leger må være på vakt for typiske tegn og symptomer på meningitt.

Optimal intratekal plassering av katetertuppen er ikke fastslått. Lav katetertuppl plassering, f.eks. på lumbalt nivå, kan redusere forekomsten av ziconotidrelaterte nevrologiske bivirkninger. Plasseringen av katetertuppen bør derfor vurderes nøye for å få tilstrekkelig god tilgang til spinale nociceptive segmenter samtidig som konsentrasjonen av legemidlet på cerebrale nivåer reduseres.

Kun noen få pasienter har fått systemisk kjemoterapi og i.t. ziconotid. Det bør utvises forsiktighet hvis ziconotid administreres til pasienter som får systemisk kjemoterapi (se pkt. 4.5).

Forhøyet kreatinkinase

Forhøyet kreatinkinase, som vanligvis er asymptomatisk, er vanlig blant pasienter som får intratekal ziconotid. Progressiv forhøying av kreatinkinase er mindre vanlig. Overvåking av kreatinkinase anbefales imidlertid. Ved progressiv forhøying, eller klinisk signifikant forhøying sammen med kliniske tegn på myopati eller rabdomyolyse, bør en vurdere å slutte med ziconotid.

Overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner, som omfatter anafylakse, er ikke observert ved kliniske forsøk, og immunogeniteten til ziconotid administrert via i.t. tilførselsvei ser ut til å være lav. Potensialet for alvorlige overfølsomhetsreaksjoner kan imidlertid ikke utelukkes, og det er mottatt spontanrapporter om anafylaktiske reaksjoner.

Kognitive og nevropsykiatriske bivirkninger

Kognitive og nevropsykiatriske bivirkninger, spesielt forvirring, er vanlig hos pasienter som behandles med ziconotid. Kognitive svekkelser oppstår vanligvis etter flere ukers behandling. Episoder med akutte psykiatriske forstyrrelser, som hallusinasjoner, paranoide reaksjoner, fiendtlighet, aggressivitet, delirium, psykose og maniske reaksjoner, er rapportert hos pasienter som behandles med ziconotid.

Ziconotiddosen bør reduseres, eller behandlingen seponeres, hvis tegn eller symptomer på kognitiv svekkelse eller nevropsykiatriske bivirkninger utvikles, men andre årsaker bør også vurderes. De kognitive virkningene av ziconotid er vanligvis reversible innen 1–4 uker etter avsluttet behandling med legemidlet, men kan vedvare i enkelte tilfeller. Det anbefales at pasienter gjennomgår en nevropsykiatrisk evaluering før og etter oppstart med intratekal ziconotid.

Hos pasienter med alvorlige kroniske smerter, er det høyere forekomst av selvmord og selvmordsforsøk enn hos den alminnelige befolkningen. Ziconotid kan forårsake eller forverre depresjon med risiko for selvmord hos mottakelige pasienter. Pasienter som tidligere har hatt selvmordsrelaterte hendelser før behandling påbegynnes, er kjent for å ha større risiko for selvmordstanker eller suicidal atferd og skal overvåkes nøye under behandlingen. Pasienter (og omsorgspersoner) skal rådes til å oppsøke lege dersom det skulle oppstå tegn på selvmordstanker eller suicidal atferd. Pasienter som tidligere har hatt selvmordstanker med ziconotid, skal ikke få ziconotid igjen. Ziconotid er kontraindisert hos pasienter som tidligere har hatt selvmordsforsøk eller selvmordstanker med ziconotid (pkt. 4.3).

Hemming av sentralnervesystemet (CNS)

Pasienter har opplevd nedsatt bevissthetsnivå mens de har fått ziconotid. Pasienten er vanligvis bevisst, og åndedrettet hemmes ikke. Tilstanden kan gå over av seg selv, men bruk av ziconotid bør opphøre til bivirkningen opphører. Ny bruk av ziconotid anbefales ikke hos disse pasientene. Seponering av samtidige CNS-dempende legemidler bør også vurderes, da de kan bidra til redusert bevissthetsnivå.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Spesifikke kliniske studier av legemiddelinteraksjon er ikke utført for ziconotid. Lave plasmakonsentrasjoner av ziconotid, metabolisme ved ubikvitære peptidaser og relativt lav plasmaproteinbinding (se pkt. 5.2) gjør metabolismebaserte interaksjoner eller interaksjoner ved plasmaproteinfortrengning mellom ziconotid og andre legemidler usannsynlig.

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data om interaksjonen mellom i.t. kjemoterapi og i.t. ziconotid. Ziconotid er kontraindisert i kombinasjon med i.t. kjemoterapi (se pkt. 4.3).

Kun noen få pasienter har fått systemisk kjemoterapi og i.t. ziconotid. Det bør utvises forsiktighet hvis ziconotid administreres til pasienter som får systemisk kjemoterapi (se pkt. 4.4).

Legemidler som påvirker spesifikke peptidaser/proteaser forventes ikke å påvirke ziconotids plasmaeksposering. Med utgangspunkt i svært begrensede kliniske undersøkelser har verken angiotensinkonvertasehemmere (f.eks. benazepril, lisinopril og moeksipril) eller HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir, sakinavir, indinavir) noen umiddelbar klar virkning på ziconotids plasmaeksposering.

Ziconotid påvirker ikke opiatreseptorer. Ved seponering av opiater når ziconotidterapi starter, bør opiatseponeringen være gradvis. For pasienter som skal slutte å bruke i.t. opiater, må infusjonsdosen med i.t. opiat reduseres gradvis over noen uker og erstattes med en farmakologisk tilsvarende dose orale opiater. Det er mulig å tilføye i.t. ziconotid til stabile doser av i.t. morfin (se pkt. 5.1), men det krever nøye overvåkning. Dette fordi det i studie 202 ble observert en høy grad av nevropsykiatriske bivirkninger (forvirring/unormale tanker, paranoide reaksjoner og hallusinasjoner og unormal gange), noen til dels alvorlige, til tross for en lav dose av ziconotid. Oppkast, anoreksi og perifert ødem ble også observert når i.t. ziconotid ble tilføyd til i.t. morfin. Tilføyelse av i.t. morfin til stabile doser av i.t. ziconotid tolereres bedre (pruritus er rapportert) (se pkt. 5.1).

En økt forekomst av søvnighet er observert når ziconotid administreres samtidig med systemisk baklofen, klonidin, bupivakain eller propofol, så for tiden frarådes samtidig bruk av disse.

Det finnes ingen tilgjengelige data om samtidig bruk av partielle opioidagonister (f.eks. buprenorfin) og ziconotid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av ziconotid hos gravide kvinner.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Ziconotid er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om ziconotid/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Prialt skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Ingen spesifikke studier med ziconotid hos mennesker er blitt utført for å utrede påvirkning av fertilitet. En studie av fertilitet hos hann- og hunnrotter viste ingen påvirkning hos hanner, mens det ble observert reduksjon i antall gule legemer, implantasjonssteder og levende embryo hos hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Prialt har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Ziconotid kan forårsake forvirring, søvnighet og andre nevrologiske bivirkninger. Derfor må pasientene informeres om at de ikke må kjøre bil eller bruke maskiner hvis de påvirkes.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til ziconotid administrert som kontinuerlig intratekal infusjon er evaluert hos flere enn 1400 pasienter ved kliniske utprøvinger med akutt og kronisk smerte. Behandlingsvarigheten var fra 1 times bolusinfusjon til kontinuerlig bruk i over 6 år. Gjennomsnittlig eksponeringstid var 43 dager. Infusjonsdosen lå i området 0,03 - 912 mikrogram/dag, med en gjennomsnittlig endelig dose på 7,2 mikrogram/dag.

Ved kliniske forsøk opplevde 88 % av pasientene bivirkninger. De hyppigste bivirkningene ved langsiktige kliniske utprøvinger var svimmelhet (42 %), kvalme (30 %), nystagmus (23 %), forvirring (25 %), unormal gange (16 %), hukommelsessvekkelser (13 %), uklart syn (14 %), hodepine (12 %), asteni (13 %), oppkast (11 %) og søvnighet (10 %). De fleste bivirkningene hadde lett til moderat alvorlighetsgrad og forsvant over tid.

Bivirkningstabell

Hvis ikke noe annet er angitt viser tabellen insidens av bivirkninger fra intratekale kliniske utprøvinger av ziconotid (kort- og langvarig eksponering). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Systemorganklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer			sepsis, meningitt	
Forstyrrelser i immunsystemet				anafylaktisk reaksjon ^a
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		redusert appetitt, anoreksi		
Psykiatriske lidelser	forvirring	angst, hørselshallusinasjoner, søvnløshet, uro, desorientering, hallusinasjoner, synshallusinasjoner, depresjon, paranoia, irritabilitet, forsterket depresjon, nervøsitet, affektlabilitet, endringer i mental status, forsterket angst, forsterket forvirring	delirium, psykotiske lidelser, selvmordstanker, selvmordsforsøk, tankeblokkeringer, unormale drømmer, aggressivitet	
Nevrologiske sykdommer	svimmelhet, nystagmus, hukommelses-svekkelser, hodepine, søvnighet	dysartri, amnesi, dysgeusi, tremor, nedsatt balanse, ataksi, afasi, sviende følelse, sedasjon, parestesi, hypestesi, konsentrasjonsvansker, taleforstyrrelser, arefleksi, unormal koordinasjon, postural svimmelhet, kognitive lidelser, hyperestesi, hyporefleksi, ageusi, nedsatt bevissthetsnivå, dysestesi, parosmi, mental svekkelse	inkoherens, bevissthetstap, koma, stupor, kramper, cerebrovaskulære hendelser, encefalopati	
Øyesykdommer	uklart syn	diplopi, synsforstyrrelser, fotofobi		
Sykdommer i øre og labyrint		vertigo, tinnitus		
Hjertesykdommer			atrieflimmer	
Karsykdommer		ortostatisk hypotensjon, hypotensjon		

Systemorganklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		dyspné	pustebesvær	
Gastrointestinale sykdommer	kvalme, oppkast	diaré, munntørrehet, forstoppelse, forsterket kvalme, smerter i øvre del av abdomen	dyspepsi	
Hud- og underhudssykdommer		pruritus, økt svetting	utslett	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		smerter i ekstremitetene, myalgi, muskelspasmer, muskelkramper, muskelsvakhet, artralgi, perifere hevelser	rabdomyolyse, myositt, rygg smerter, muskelrykninger, nakkesmerter	
Sykdommer i nyrer og urinveier		urinretensjon, urinhesitasjon, dysuri, urininkontinens	akutt nyresvikt	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	unormal gange, asteni	tretthet, pyreksi, letargi, perifert ødem, rigor, fall, brystsmerter, kuldefølelse, smerter, nervøsitetfølelse, forsterket smerte	problemer med å gå	
Undersøkelser		økt kreatininkinase i blod, vekttap	unormalt elektrokardiogram, økt aspartataminotransferase, økt kreatininkinase MM i blod, økt kroppstemperatur	

a. Fra spontanrapportering

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Meningitt

Administrasjon av legemidler via intratekal tilførsel innebærer risiko for potensielt alvorlige infeksjoner, som meningitt, som kan være livstruende. Pasienter og leger må være på vakt for typiske tegn og symptomer på meningitt (se pkt. 4.4).

Forhøyet kreatininkinase

Forhøyet kreatininkinase er vanligvis asymptomatisk. Overvåking av kreatininkinase anbefales. En bør vurdere å slutte med ziconotid ved progressiv eller signifikant forhøyning av kreatininkinase sammen med kliniske tegn på myopati eller rabdomyolyse (se pkt. 4.4).

Bivirkninger i sentralnervesystemet

Kognitive og nevropsykiatriske bivirkninger er vanlig hos pasienter som behandles med ziconotid. Kognitive svekkelser oppstår vanligvis etter flere ukers behandling. Episoder med akutte psykiatriske forstyrrelser, som hallusinasjoner, paranoide reaksjoner, fiendtlighet, aggressivitet, delirium, psykose og maniske reaksjoner, er rapportert hos pasienter som behandles med ziconotid. Ziconotiddosen bør reduseres, eller behandlingen seponeres, hvis tegn eller symptomer på kognitiv svekkelse eller nevropsykiatriske bivirkninger utvikles, men andre årsaker bør også vurderes. De kognitive virkningene av ziconotid er vanligvis reversible innen 1–4 uker etter avsluttet behandling med legemidlet, men kan vedvare i enkelte tilfeller.

Tilgjengelige data utelukker ikke muligheten for økt risiko for selvmord ved bruk av ziconotid. Prialt er kontraindisert hos pasienter som tidligere har hatt selvmordsforsøk eller selvmordstanker med ziconotid (pkt. 4.3). Det anbefales at pasienter gjennomgår en nevropsykiatrisk evaluering før og etter oppstart med intratekal ziconotid (se pkt. 4.2 og 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I studier med intravenøse infusjoner mottok friske, mannlige forsøkspersoner ziconotid i doser på opptil 70 000 mikrogram/dag eller 3200 ganger maksimal anbefalt daglig intratekal infusjonsdose. Postural hypotensjon ble observert hos nesten alle forsøkspersonene som fikk høye intravenøse doser med ziconotid.

Maksimal anbefalt intratekal dose er 21,6 mikrogram/dag. Maksimal beregnet intratekal dose med ziconotid ved kliniske utprøvinger var 912 mikrogram/dag etter opptitrering over 7 dager.

Symptomer

I en klinisk studie fikk en mannlig kreftpasient en utilsiktet i.t. overdosering med ziconotid på 744 mikrogram over en 24-timers periode (31 mikrogram/time) og gjenopptok behandlingen med tiltenkt dose etter å ha opplevd en reduksjon i den visuelle analoge smerteintensitetsskalaen (VASPI) fra 82 til 2,5 mm. Hos noen pasienter som fikk intratekale doser over maksimal anbefalt dose, ble det observert forsterkede farmakologiske effekter, f.eks. ataksi, nystagmus, svimmelhet, stupor, nedsatt bevissthetsnivå, muskelspasmer, forvirringstilstand, sedasjon, hypotensjon, afasi, taleproblemer, kvalme og oppkast. Det var ingen tegn på respirasjonshemming. De fleste pasienter under observasjon tilfrisknet innen 24 timer etter avsluttet bruk av legemidlet.

Behandling

Generelle medisinske støttetiltak bør administreres til pasienter som får en overdosering, til de forsterkede farmakologiske effektene av legemidlet har forsvunnet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetika, andre analgetika og antipyretika, ATC-kode: N02B G08

Virkningsmekanisme

Ziconotid er en syntetisk analog av et ω -conopeptid, MVIIA, som finnes i giften til sjøsneglen *Conus magus*. Det er en kalsiumkanal blokker av N-type (NCCB). NCC-er regulerer neurotransmitterfrisetting i spesifikke nevronale populasjoner som er ansvarlige for spinal smerteforbidling. Ved binding til disse nevronale NCC-ene hemmer ziconotid den spenningsavhengige kalsiumstrømmen til primære nociceptive afferenter som ender i de overflatiske lagene av dorsalthornet i ryggraden. Dette hemmer igjen frisettingen av neurotransmittere (inkludert substans P), og dermed også spinale smertesignaler.

Farmakodynamiske effekter

Selv om det er observert en statistisk signifikant sammenheng og rimelig korrelasjon mellom eksponering i cerebrospinalvæske (CSF) (AUC, C_{max}) og kliniske responsmålinger etter 1 times i.t. administrasjon, er det ennå ikke identifisert noe veldefinert forhold mellom dose, konsentrasjon og respons. Mange responsive pasienter oppnår nesten maksimal analgesi innen få timer etter tilførsel av en egnet dose. Maksimal effekt kan imidlertid forsinkes hos noen pasienter. På grunn av forekomsten av analgesi og bivirkninger ved tilsvarende doser, er anbefalt minste intervall mellom doseøkninger 24 timer. Anbefalt intervall er av sikkerhetshensyn 48 timer eller mer. Om nødvendig kan dosen reduseres (inkludert stans av infusjonen) for håndtering av bivirkninger.

Nevrologiske bivirkninger, særlig svimmelhet, kvalme og unormal gange, ser ut til å være forbundet med CSF-eksponering, men en definitiv sammenheng er ikke påvist.

Lav plasmaeksponering forekommer under i.t. infusjon på grunn av den lave anbefalte i.t. infusjonshastigheten og relativt rask plasmaclearance (se pkt. 5.2). Derfor bør de farmakologiske virkningene forbundet med systemisk eksponering være minimale.

Gjennomsnittlig dose ved respons er omtrent 6,0 mikrogram/dag og omtrent 75 % av de responderende pasientene trengte $\leq 9,6$ mikrogram/dag i placebokontrollerte utprøvinger. For å begrense forekomsten av alvorlige bivirkninger indikerer imidlertid rapporter fra klinisk praksis at responderende pasienter kan trenge en mindre daglig dose på omtrent 3,0–4,5 mikrogram/dag eller lavere.

For å begrense forekomsten av alvorlige bivirkninger, anbefales en lav startdose og langsomt titreringsintervall samtidig som man tar hensyn til det smale terapeutiske vinduet. En maksimal dose på 21,6 mikrogram/dag anbefales.

Ved kliniske utprøvinger er det imidlertid observert at pasienter som tåler doser på 21,6 mikrogram/dag etter en sakte titrering over en 3–4-ukers periode, vanligvis tåler høyere doser på opptil 48,0 mikrogram/dag.

Det finnes ingen holdepunkter for utvikling av farmakologisk toleranse overfor ziconotid hos pasientene. Med tanke på at dataene som foreligger er begrensede, kan imidlertid ikke utvikling av toleranse utelukkes. Det bør vurderes å undersøke om det intratekale kateteret er åpent hvis nødvendig ziconotiddose øker kontinuerlig og det ikke foreligger effekt eller økte bivirkninger.

Alternative doseringsregimer, inkludert oppstart av dosering med lavere doser av ziconotid og bolusadministrasjon, har vært undersøkt i et begrenset antall studier tilgjengelige i litteraturen.

Studier av bolusadministrasjon indikerer at bolusdosering kan være gunstig for å identifisere pasienter som kan ha nytte av langtidsbruk av ziconotid, men bolusadministrasjon kan medføre flere bivirkninger enn administrasjon ved kontinuerlig infusjon. Disse studiene indikerer at alternative administrasjonsmåter for ziconotid kan være aktuelle, men på grunn av det begrensede pasientantallet

tillater resultatene ingen konklusjon, og for tiden foreligger det ikke tilstrekkelige holdepunkter til å gi endelige anbefalinger for slike alternative doseringsregimer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det ble utført tre placebokontrollerte kliniske utprøvnninger av i.t. ziconotid.

To kortvarige studier, 95-001 (malign smerte), 96-002 (ikke-malign smerte), som omfattet 366 pasienter, har vist effekt av i.t. ziconotid ved alvorlig kronisk smerte. Primært benyttet effektmål var VASPI (Visual Analog Scale of Pain Intensity). Disse studiene var av kort varighet, henholdsvis 5 og 6 dager, og brukte en raskere doseøkning og høyere doser enn anbefalt i punkt 4.2.

Effektresultater fra studie 95-001 (malign smerte og ikke-malign smerte, Staats et al. 2004)

Parameter	Første behandlingstildeling		p-verdi
	Ziconotid (n = 71)	Placebo (n = 40)	
Gjennomsnittlig VASPI-vurdering, utgangsverdi i mm (SD)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	–
Gjennomsnittlig VASPI-vurdering ved avslutning av første titrering i mm (SD)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	–
% forbedring i VASPI-vurdering ved avslutning av første titrering (SD)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Responder ^a n (%)	34 (47,9 %)	7 (17,5 %)	0,001
Startdose med ziconotid	9,6 mikrog/d (0,4 mikrog/t)		
Titreringsfrekvens	hver 12. time		
Endret ^b startdose	2,4 mikrog/d (0,1 mikrog/t) eller mindre		
Endret ^b titreringsfrekvens	hver 24. time til maks. dose eller analgesi		
Dose ved avslutning av titrering (mikrogram/time)			
Gjennomsnittlig	0,91		
Median	0,60		
Spredning	0,074 – 9,36		

^aRespondere ble definert som pasientene som 1) opplevde et fall på ≥ 30 % i VASPI-vurderingen sammenlignet med utgangsverdi, 2) hadde stabil eller redusert bruk av samtidige opioidanalgetika og 3) ikke endret type opiat fra før infusjon dersom opiater ble benyttet.

^bProtokollendringer for bedre toleranse var nødvendig etter at et høyt antall nevrologiske bivirkninger oppsto, noe som førte til en høy frekvens av seponering. Bivirkningene var reversible, og insidensen ble redusert ved redusert startdose og redusert titreringsfrekvens.

Studievarighet: fem dager

SD – Standardavvik (Standard Deviation)

Parameter	Første behandlingstildeling		p-verdi
	Ziconotid (n = 169) ^b	Placebo (n = 86)	
Gjennomsnittlig VASPI-vurdering, utgangsverdi i mm (SD)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	–
Gjennomsnittlig VASPI-vurdering ved avslutning av første titrering i mm (SD)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	–
% forbedring i VASPI-vurdering ved avslutning av første titrering (SD)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Responder ^a n (%)	57 (33,7 %)	11 (12,8 %)	< 0,001
Startdose med ziconotid	9,6 mikrog/d (0,4 mikrog/t)		
Titreringsfrekvens	hver 24. time til analgesi, maks. dose eller bivirkning		
Titreringstid (t) og dose (mikrogram/time)	0–24	0,4	
	24–48	0,9	
	48–72	1,8	
	72–96	3,4	
	96–120	5,3	
	120–144	7,0	
Revidert ^c startdose	2,4 mikrog/d (0,1 mikrog/t)		
Revidert ^c titreringsfrekvens	hver 24. time til maks. dose eller analgesi		
Revidert ^c titreringstid (t) og dose (mikrogram/time)	0–24	0,1	
	24–48	0,2	
	48–72	0,3	
	72–96	0,6	
	96–120	1,2	
	120–144	2,4	
Dose ved avslutning av titrering (mikrogram/time)			
Gjennomsnittlig	1,02		
Median	0,50		
Spredning	0,019–9,60		

^aRespondere ble definert som pasientene som 1) opplevde et fall på ≥ 30 % i VASPI-vurderingen sammenlignet med utgangsverdi, 2) hadde stabil eller redusert bruk av samtidige opioidanalgetika og 3) ikke endret type opiat fra før infusjon dersom opiater ble benyttet.

^b164 pasienter hadde VASPI-vurdering for ziconotid ved avsluttet titrering.

^cProtokollendringer for bedre toleranse var nødvendig på grunn av debut av bivirkninger ved høye doser.

Studievarighet: seks dager, med ytterligere 5-dagers vedlikehold som ambulant pasient hos ziconotidrespondere

SD – Standardavvik (Standard Deviation)

Etiologien for smerte i studie 95-001 (malign smerte) og 96-002 (ikke-malign smerte) var variert, og omfattet bensmerter (n = 38), for det meste på grunn av benmetastaser (n = 34), myelopati (n = 38), halvparten av disse hadde ryggmargsskader med lammelse (n = 19), nevropati (n = 79), radikulopati (n = 24), ryggsmerte (n = 91), for det meste på grunn av mislykket ryggkirurgi (n = 82), og annen etiologi (n = 82). Noen pasienter hadde mer enn én smerteårsak. Effekten til intratekal ziconotid var tydelig i alle grupper.

Studie 301 (n = 220) var av lengre varighet (21 dager), benyttet en mer forsiktig opptitrering og lavere doser av i.t. ziconotid, og inkluderte den mest refraktære populasjonen av pasientene som ble studert i de tre studiene. Alle pasientene i studie 301 hadde mislykket i.t. terapi med kombinasjoner av analgetika, og legene deres anså at 97 % av pasientene var refraktære for tilgjengelige behandlinger. Hoveddelen hadde ryggsmerte (n = 134), særlig mislykket ryggkirurgi (n = 110), en lavere andel hadde nevropati (n = 36). Kun fem hadde malign smerte. Primært endepunkt var prosentendringen i VASPI-vurdering. Effekten til i.t. ziconotid i studie 301 var lavere enn i de to forrige, kortvarige studiene. Hyppigheten og alvorlighetsgraden av bivirkningene var også lavere, hovedsakelig som følge av lavere startdose på 2,4 mikrogram/dag (0,1 mikrogram/time). Titrering var mulig etter minst 24 timer, og doseøkninger var begrenset til 1,2–2,4 mikrogram/dag.

Effektresultater fra studie 301 (refraktær smerte; Rauck et al. 2006)

Parameter	Første behandlingstildeling		p-verdi
	Ziconotid (n = 112)	Placebo (n = 108)	
Gjennomsnittlig VASPI-vurdering, utgangsverdi i mm (SD)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Gjennomsnittlig VASPI-vurdering ved avslutning av første titrering i mm (SD)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	–
% forbedring i VASPI-vurdering ved avslutning av første titrering (SD)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Responder ^a n (%)	18 (16,1 %)	13 (12,0 %)	0,390
Startdose med ziconotid	2,4 mikrog/d (0,1 mikrog/t)		
Titreringsfrekvens	minst 24 t		
Titreringsdose	begrenset til 1,2–2,4 mikrog/d (0,05–0,10 mikrog/t)		
Dose ved avslutning av titrering (mikrogram/time)			
Gjennomsnittlig	0,29		
Median	0,25		
Spredning	0,0–0,80		

^aRespondere ble definert som de som opplevde et fall på ≥ 30 % i VASPI-vurderingen sammenlignet med utgangsverdi.

Studievarighet: 21 dager

SD – Standardavvik (Standard Deviation)

Erfaring etter markedsføring

Siden markedsføringstillatelsen ble godkjent, har registrerte data blitt publisert for langvarig smertebehandling ved monoterapi med ziconotid hos < 100 pasienter. Hos pasienter som responderte på innledende utprøving (omtrent 50 % av pasientene), førte sikker og effektiv bruk av ziconotid med lav startdose, lav titreringsdose og sjeldnere titreringsintervaller til smertelindring med forbedret sikkerhetsprofil og sammenlignet med høy startdose og rask titrering.

Kombinasjonsstudier med i.t. morfin

De kliniske studiene 201 og 202 indikerer at kombinasjonen av i.t. ziconotid og i.t. morfin effektivt kan redusere smerter og redusere langvarig systemisk opioidbruk for pasienter med utilstrekkelig smertekontroll med deres maksimalt tolererte dose av i.t. ziconotid (median 8,7 mikrogram/dag, gjennomsnittlig 25,7 mikrogram/dag – studie 201) eller med i.t. morfin (studie 202) alene. Ved tilføyelse av i.t. ziconotid til stabile doser av i.t. morfin, kan det som ved oppstart monoterapi med i.t. ziconotid, forekomme psykotiske bivirkninger (for eksempel hallusinasjoner, paranoide reaksjoner) eller seponering på grunn av en økning i bivirkninger (se pkt. 4.5).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

CSF-farmakokinetikken til ziconotid er undersøkt etter i.t. infusjoner over 1 time med 1-10 mikrogram ziconotid hos pasienter med kronisk smerte. Plasmafarmakokinetikken etter intravenøse doser (0,3-10 mikrogram/kg/24 t) ble også studert. Nedenfor følger en oversikt over intratekale og intravenøse farmakokinetikkdata.

CSF- og plasmafarmakokinetikken til ziconotid [gjennomsnitt $\pm$ SD (median)]

Administrasjons-vei	Væske-matrise	Antall pasienter	CL (ml/minutt)	Vd (ml)	$t_{1/2}$ (timer)
Intratekal	CSF	23	0,38 $\pm$ 0,56 (0,26)	155 $\pm$ 263 (99)	4,6 $\pm$ 0,9 (4,5)
Intravenøs	Plasma	21	270 $\pm$ 44 (260)	30 460 $\pm$ 6366 (29 320)	1,3 $\pm$ 0,3 (1,3)

CL = clearance, Vd = distribusjonsvolum, $t_{1/2}$ = halveringstid

Absorpsjon

Etter intratekal administrasjon over 1 time (1–10 mikrogram) var både verdiene for kumulativ eksponering AUC, spredning: 83,6 – 608 nanogram/time/ml) og maksimal eksponering (C_{max} , spredning: 16,4–132 nanogram/ml) variable og doseavhengige, men kun omtrent doseproporsjonale. Plasmakonsentrasjonene etter kontinuerlig (≥ 48 timer) i.t. infusjon ($\leq 21,6$ mikrogram/dag) ser ut til å være relativt lave og ikke målbare (dvs. omtrent 80 % av plasmaprøvene samlet fra smertepasienter inneholder ikke målbart legemiddel, $< 0,04$ nanogram/ml). Ingen akkumulering av ziconotid i plasma etter langvarig i.t. administrasjon (opptil 9 måneder) er observert.

Distribusjon

Median ziconotid CSF-distribusjonsvolum (Vd: 99 ml) er mellom ryggmargens CSF-volum (omtrent 75 ml) og totalt CSF-volum (omtrent 130 ml). Ziconotid ser ut til å distribueres hovedsakelig innen CSF til det går over til det systemiske kretsløpet. I det systemiske kretsløpet ser det ut til at ziconotid distribueres mer vidt, basert på et plasmadistribusjonsvolum på omtrent 30 l, og er kun omtrent 53 % bundet (ikke spesifikt) til humane plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Ziconotid er et peptid som består av 25 naturlig forekommende aminosyrer i L-konfigurasjon, og ser ikke ut til i noen vesentlig grad å metaboliseres i CSF. Etter overgang til det systemiske kretsløpet forventes ziconotid primært å gjennomgå proteolytisk spalting forårsaket av forskjellige ubikvitære peptidaser/proteaser som finnes i de fleste organer (f.eks. nyrer, lever, lunger, muskler osv.), og dermed brytes ned til peptidfragmenter og frie aminosyrer. De frie aminosyrene som dannes, forventes å tas opp av cellulære bærersystemer og utsettes enten for normal intermediær metabolisme eller brukes som substrat for grunnleggende biosynteseprosesser. På grunn av den brede distribusjonen av disse peptidasene, forventes det ikke at nedsatt lever- eller nyrefunksjon vil påvirke systemisk clearance av ziconotid. Den biologiske aktiviteten til de forskjellige forventede proteolytiske nedbrytingsproduktene er ikke vurdert. Det er lite sannsynlig at nedbrytingsproduktene til ziconotid har noen signifikant biologisk aktivitet, da peptider som består av de individuelle peptidsløfestructurene er funnet å ha bindingsaffinitet for spenningsavhengige kalsiumkanaler av N-type, som er flere ganger lavere enn hos modersubstansen (ziconotid).

Eliminasjon

Gjennomsnittlig ziconotid CL (0,38 ml/minutt) er tilnærmet lik CSF-omsetningshastigheten (0,3-0,4 ml/minutt) hos voksne mennesker. Ziconotid ser ut til å hovedsakelig elimineres fra CSF (gjennomsnittlig $t_{1/2}$ = 4,6 timer) med hovedstrømmen av CSF ut av sentralnervesystemet via araknoid villi med påfølgende overføring til det systemiske kretsløpet. Svært lave sirkulerende plasmakonsentrasjoner av ziconotid kan observeres etter i.t. administrasjon på grunn av både den lave i.t. infusjonshastigheten og relativt rask plasmaclearance. Gjennomsnittlig plasmahalveringstid ($t_{1/2}$) er 1,3 timer. Ziconotid er et peptid med relativt lav molekylvekt (MW = 2639) og filtreres via glomeruli i nyrene, men kun minimale mengder ziconotid (< 1 %) gjenfinnes i human urin etter intravenøs

infusjon. Dette er fordi nesten alt det filtrerte virkestoffet raskt gjennomgår endocytose og til slutt transporteres tilbake til det systemiske kretsløpet.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Det er ikke utført formelle studier som vurderer virkningen av nedsatt lever- eller nyrefunksjon, men såfremt peptidaser er til stede i forskjellige organer i kroppen, forventes det ikke at nedsatt lever- eller nyrefunksjon i noen signifikant grad vil påvirke den systemiske eksponeringen for ziconotid.

Andre spesielle populasjoner

Selv om kun begrensede data er tilgjengelige, finnes det ingen tydelig effekt av rase, høyde, vekt, kjønn eller alder på ziconotideksponeringen i CSF etter i.t. administrasjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans.

Ved subkroniske studier med kontinuerlig intratekal infusjon hos rotter og hunder, ble det sett atferdsendringer ved doser som var ≥ 8 ganger høyere enn maksimalt anbefalt klinisk intratekal infusjonsdose på 21,6 mikrogram/dag (på mg/kg-basis). Disse effektene ble definert ved forsterkede farmakologiske virkninger av ziconotid og ikke ved nevrotoksiske lesjoner eller målorgantoksisitet. Observasjoner omfattet forbigående og reversible nevrologiske effekter som besto av tremor, ukoordinerte bevegelser og hyper- og hypoaktivitet.

De langsiktige konsekvensene for nevronfunksjon av kontinuerlig kalsiumkanalblokkade av N-type er ikke demonstrert hos forsøksdyr. Endringer i nevrologisk signaloverføring er ikke studert hos forsøksdyr. Ziconotid fremkalte ikke bakterielle genmutasjoner og var ikke gentoksisk. Kroniske dyreforsøk er ikke utført for å vurdere det karsinogene potensialet til ziconotid. Ziconotid fremkalte imidlertid ikke celletransformasjoner ved *in vitro*-vurdering av syrisk hamsterembryo (SHE), og økte ikke celleveksten (preneoplastisk lesjonsdannelse) eller apoptose etter subkronisk intratekal eksponering hos hunder.

Ved fertilitetsstudier hos rotter var det ingen effekter hos hannrotter, mens reduksjon i antall gule legemer, implantasjonssteder og levende embryo ble observert hos hunnrottene. Det ble ikke sett bivirkninger på hunndyrenes reproduksjon og postnatal utvikling hos rotter ved systemisk eksponering på opptil 2300 ganger human eksponering ved maksimalt anbefalt intratekal dose.

Ziconotid var ikke teratogent hos rotter og kaniner ved eksponeringer < 100 ganger humane plasmanivåer.

Disse resultatene antyder ikke en signifikant risiko for mennesker på grunn av den relativt høye systemiske eksponeringen som er nødvendig for å fremkalle disse effektene hos rotter og kaniner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Metionin
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker
Saltsyre (pH-regulator)
Natriumhydroksid (pH-regulator)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

4 år.

Holdbarhet ved bruk (fortynnet preparat)

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er påvist i 60 dager ved 37 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet, dersom det fortynnes, overføres til infusjonspumpen umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstiden og forholdene før bruk brukerens ansvar, og skal normalt ikke være mer enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av glasstype I med propp av butylgummi belagt med fluorinert polymer.

Hvert hetteglass inneholder 20 ml infusjonsvæske, oppløsning.

1 hetteglass per eske.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hvis fortynning er nødvendig, må Prialt fortynnes aseptisk med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning uten konserveringsmidler før bruk. Konsentrasjonen av oppløsningen som brukes i infusjonspumpen må ikke være lavere enn 5 mikrogram/ml ziconotid i en ekstern pumpe og 25 mikrogram/ml i en intern pumpe.

Strengt aseptiske fremgangsmåter må brukes under tilberedning og håndtering av infusjonsvæskeoppløsningen og fylling av pumpen. Pasient og helsepersonell må ha kjennskap til håndtering av eksternt eller internt infusjonssystem og være klar over behovet for å beskytte mot infeksjon.

Spesifikke instruksjoner for bruk av pumpene må fås fra produsenten.

Prialt har vist seg å være kjemisk og fysisk kompatibelt med den implanterbare Synchromed-pumpen og den eksterne pumpen CADD-Micro ved konsentrasjonsnivåene angitt ovenfor. Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er påvist i 14 dager ved 37 °C i Synchromed-pumpen hvis pumpen ikke tidligere har vært eksponert for legemidlet. Første påfylling må derfor byttes ut etter 14 dager.

Prialt var stabilt i 60 dager ved 37 °C i Synchromed-pumpe som tidligere var eksponert for legemidlet. Stabilitet er påvist i 21 dager ved romtemperatur i pumpen CADD-Micro.

Tekniske data gis kun som informasjon og skal ikke begrense helsepersonellens valg. CE-merkede pumper tilsvarende pumpene Synchromed og CADD-Micro bør brukes til administrasjon av Prialt.

Pumper som tidligere er brukt til administrasjon av andre legemidler, må først vaskes tre ganger med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (uten konserveringsmidler) før de fylles med Prialt. Innføring av luft i pumpebeholderen eller kassetten bør minimaliseres, da oksygen kan forringe ziconotid.

Før behandlingen starter, må en intern pumpe skylles tre ganger med 2 ml Prialt ved 25 mikrogram/ml. Konsentrasjonen av Prialt i en ubrukt pumpe kan reduseres på grunn av adsorpsjonen til overflatene i enheten og/eller fortynning på grunn av restplassen i enheten. Derfor må beholderen, etter første gangs bruk av Prialt, tømmes og fylles igjen etter 14 dager. Deretter bør pumpen tømmes og fylles hver 60. dag.

Prialt bør undersøkes visuelt for partikler og misfarging før administrasjon. Oppløsningen bør ikke brukes hvis den er misfarget eller uklar, eller dersom det observeres partikler.

Kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/302/004 – 20 ml infusjonsvæske, oppløsning.

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. februar 2005
Dato for siste fornyelse: 18. september 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prialt 100 mikrogram/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 100 mikrogram ziconotid (som acetat).

Hetteglass á 1 ml inneholder 100 mikrogram ziconotid (som acetat).

Hetteglass á 2 ml inneholder 200 mikrogram ziconotid (som acetat).

Hetteglass á 5 ml inneholder 500 mikrogram ziconotid (som acetat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning (infusjon).

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Prialt er indisert for behandling av alvorlige, kroniske smerter hos voksne som trenger intratekal (i.t.) analgesi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med ziconotid må kun utføres av lege med erfaring fra intratekal (i.t.) legemiddeladministrasjon.

Pasienter skal gjennomgå en nevropsykiatrisk vurdering før, etter oppstart av intratekal ziconotid, under intratekal ziconotid samt umiddelbart når tegn eller symptomer på depresjon oppstår (se pkt. 4.3, 4.4, 4.8 og 5.1).

Dosering

Doseinitiering

Dosering med zikonotid skal startes ved *ikke mer enn* 2,4 mikrogram/dag og titreres på individuelt grunnlag i henhold til pasientens respons på analgesien og bivirkninger.

Dosetitrering

For hver dosetitrering skal doseringsbehov vurderes og pumpens infusjonshastighet justeres etter behov for å oppnå den nye doseringen.

Pasientene kan titreres i dosetrinn på $\leq 2,4$ mikrogram/dag opptil en maksimal dose på 21,6 mikrogram/dag. Minste intervall mellom doseøkninger er 24 timer. Anbefalt intervall er av sikkerhetshensyn 48 timer eller mer.

Maksimal daglig dose er 21,6 mikrogram/dag (0,9 mikrogram/time).

Gjennomsnittlig dose ved respons er omtrent 6,0 mikrogram/dag og omtrent 75 % av de responderende pasientene trengte $\leq 9,6$ mikrogram/dag i placebokontrollerte kliniske utprøvinger. For å begrense forekomsten av alvorlige bivirkninger indikerer imidlertid rapporter fra klinisk praksis at responderende pasienter kan trenge en mindre daglig dose på omtrent 3,0–4,5 mikrogram/dag eller lavere.

Juster dosen med intratekal ziconotid i henhold til smertens alvorlighetsgrad, pasientens respons på behandlingen og forekomsten av bivirkninger.

Generell behandling av bivirkninger

Om nødvendig kan dosen reduseres med en hvilken som helst mengde (inkludert å stoppe infusjonen helt) for behandling av bivirkninger.

Seponeringsregel

Behandlingen skal seponeres dersom det mangler effektivitet eller denne ikke er tilstrekkelig, definert som smertereduksjon lavere enn 20 % ved maksimalt tolerert dose. Forholdet mellom nytte og risiko skal alltid vurderes av legen på et individuelt grunnlag.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført studier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. En bør utvise forsiktighet når ziconotid administreres til pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført studier hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. En bør utvise forsiktighet når ziconotid administreres til pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Eldre pasienter ≥ 65 år

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre voksne. Det skal imidlertid tas hensyn til at nyre- og/eller leverinsuffisiens er vanligere hos pasienter ≥ 65 år.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av ziconotid hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Intratekal bruk.

Ziconotid må administreres som en kontinuerlig infusjon via et intratekalt kateter ved bruk av ekstern eller internt implantert mekanisk infusjonspumpe som kan tilføre et nøyaktig infusjonsvolum. Da risikoen for meningitt sekundært til langvarig kateterisering av intratekalrommet er større med et eksternt kateterinfusjonssystem, anbefales interne systemer til administrasjon av ziconotid over lange perioder (se pkt. 4.4.). Eksternt katetersystem bør kun brukes hvis et internt system ikke kan implanteres.

Hvis lave doser av ziconotid er nødvendig, for eksempel ved start på titrering, må ziconotid fortynnes før bruk med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning uten konserveringsmidler.

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kombinasjon med i.t. kjemoterapi (se pkt. 4.5).

Tidligere historikk med psykose med ziconotid.

Tidligere selvmordsforsøk eller selvmordstanker med ziconotid (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

Infeksjon på mikroinfusjonsinjiseringsstedet, ukontrollert hemoragisk diatese og spinal kanalobstruksjon som svekker sirkulasjon av cerebrospinalvæske (CSF).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter skal gjennomgå en nevropsykiatrisk evaluering før, etter oppstart av intratekal ziconotid og under intratekal ziconotid samt umiddelbart når tegn eller symptomer på depresjon oppstår (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.8).

Omsorgspersoner skal kontakte lege umiddelbart hvis pasienten opplever symptomer på potensielt livstruende bivirkninger.

Langtidsbruk

Selv om ziconotid er studert i åpne, langtidsstudier av effekt og sikkerhet, er det ikke utført kontrollerte studier med lengre varighet enn 3 uker (se pkt. 5.1). Mulige langsiktige lokale toksiske effekter på ryggmargen er ikke utelukket, og det foreligger begrensede prekliniske data i denne forbindelse (se pkt. 5.3). Derfor bør en utvise forsiktighet under langvarig behandling.

Infeksjonsrisiko

Administrasjon av legemidler via intratekal (i.t.) tilførsel innebærer risiko for potensielt alvorlige infeksjoner, som meningitt, som kan være livstruende. Meningitt på grunn av innføring av organismer langs kateterbanen eller utilsiktet kontaminering av infusjonssystemet er en kjent komplikasjon ved intratekal administrasjon av legemidler, særlig med eksterne systemer.

Pasienter og leger må være på vakt for typiske tegn og symptomer på meningitt.

Optimal intratekal plassering av katetertuppen er ikke fastslått. Lav katetertuppl plassering, f.eks. på lumbalt nivå, kan redusere forekomsten av ziconotidrelaterte nevrologiske bivirkninger. Plasseringen av katetertuppen bør derfor vurderes nøye for å få tilstrekkelig god tilgang til spinale nociceptive segmenter samtidig som konsentrasjonen av legemidlet på cerebrale nivåer reduseres.

Kun noen få pasienter har fått systemisk kjemoterapi og i.t. ziconotid. Det bør utvises forsiktighet hvis ziconotid administreres til pasienter som får systemisk kjemoterapi (se pkt. 4.5).

Forhøyet kreatinkinase

Forhøyet kreatinkinase, som vanligvis er asymptomatisk, er vanlig blant pasienter som får intratekal ziconotid. Progressiv forhøying av kreatinkinase er mindre vanlig. Overvåking av kreatinkinase anbefales imidlertid. Ved progressiv forhøying, eller klinisk signifikant forhøying sammen med kliniske tegn på myopati eller rabdomyolyse, bør en vurdere å slutte med ziconotid.

Overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner, som omfatter anafylakse, er ikke observert ved kliniske forsøk, og immunogeniteten til ziconotid administrert via i.t. tilførselsvei ser ut til å være lav. Potensialet for alvorlige overfølsomhetsreaksjoner kan imidlertid ikke utelukkes, og det er mottatt spontanrapporter om anafylaktiske reaksjoner.

Kognitive og nevropsykiatriske bivirkninger

Kognitive og nevropsykiatriske bivirkninger, spesielt forvirring, er vanlig hos pasienter som behandles med ziconotid. Kognitive svekkelser oppstår vanligvis etter flere ukers behandling. Episoder med akutte psykiatriske forstyrrelser, som hallusinasjoner, paranoide reaksjoner, fiendtlighet, aggressivitet, delirium, psykose og maniske reaksjoner, er rapportert hos pasienter som behandles med ziconotid. Ziconotiddosen bør reduseres, eller behandlingen seponeres, hvis tegn eller symptomer på kognitiv svekkelse eller nevropsykiatriske bivirkninger utvikles, men andre årsaker bør også vurderes. De kognitive virkningene av ziconotid er vanligvis reversible innen 1–4 uker etter avsluttet behandling med legemidlet, men kan vedvare i enkelte tilfeller. Det anbefales at pasienter gjennomgår en nevropsykiatrisk evaluering før og etter oppstart med intratekal ziconotid.

Hos pasienter med alvorlige kroniske smerter, er det høyere forekomst av selvmord og selvmordsforsøk enn hos den alminnelige befolkningen. Ziconotid kan forårsake eller forverre depresjon med risiko for selvmord hos mottakelige pasienter. Pasienter som tidligere har hatt selvmordsrelaterte hendelser før behandling påbegynnes, er kjent for å ha større risiko for selvmordstanker eller suicidal atferd og skal overvåkes nøye under behandlingen. Pasienter (og omsorgspersoner) skal rådes til å oppsøke lege dersom det skulle oppstå tegn på selvmordstanker eller suicidal atferd. Pasienter som tidligere har hatt selvmordstanker med ziconotid, skal ikke få ziconotid igjen. Ziconotid er kontraindisert hos pasienter som tidligere har hatt selvmordsforsøk eller selvmordstanker med ziconotid (pkt. 4.3).

Hemming av sentralnervesystemet (CNS)

Pasienter har opplevd nedsatt bevissthetsnivå mens de har fått ziconotid. Pasienten er vanligvis bevisst, og åndedrettet hemmes ikke. Tilstanden kan gå over av seg selv, men bruk av ziconotid bør opphøre til bivirkningen opphører. Ny bruk av ziconotid anbefales ikke hos disse pasientene. Seponering av samtidige CNS-dempende legemidler bør også vurderes, da de kan bidra til redusert bevissthetsnivå.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Spesifikke kliniske studier av legemiddelinteraksjon er ikke utført for ziconotid. Lave plasmakonsentrasjoner av ziconotid, metabolisme ved ubikvitære peptidaser og relativt lav plasmaproteinbinding (se pkt. 5.2) gjør metabolismebaserte interaksjoner eller interaksjoner ved plasmaproteinfortrengning mellom ziconotid og andre legemidler usannsynlig.

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data om interaksjonen mellom i.t. kjemoterapi og i.t. ziconotid. Ziconotid er kontraindisert i kombinasjon med i.t. kjemoterapi (se pkt. 4.3).

Kun noen få pasienter har fått systemisk kjemoterapi og i.t. ziconotid. Det bør utvises forsiktighet hvis ziconotid administreres til pasienter som får systemisk kjemoterapi (se pkt. 4.4).

Legemidler som påvirker spesifikke peptidaser/proteaser forventes ikke å påvirke ziconotids plasmaeksposering. Med utgangspunkt i svært begrensede kliniske undersøkelser har verken angiotensinkonvertasehemmere (f.eks. benazepril, lisinopril og moeksipril) eller HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir, sakinavir, indinavir) noen umiddelbar klar virkning på ziconotids plasmaeksposering.

Ziconotid påvirker ikke opiatreseptorer. Ved seponering av opiatere når ziconotidterapi starter, bør opiatseponeringen være gradvis. For pasienter som skal slutte å bruke i.t. opiatere, må infusjonsdosen med i.t. opiat reduseres gradvis over noen uker og erstattes med en farmakologisk tilsvarende dose orale opiatere. Det er mulig å tilføye i.t. ziconotid til stabile doser av i.t. morfin (se pkt. 5.1), men det krever nøye overvåkning. Dette fordi det i studie 202 ble observert en høy grad av nevropsykiatriske bivirkninger (forvirring/unormale tanker, paranoide reaksjoner og hallusinasjoner og unormal gange), noen til dels alvorlige, til tross for en lav dose av ziconotid. Oppkast, anoreksi og perifert ødem ble også observert når i.t. ziconotid ble tilføyd til i.t. morfin. Tilføyelse av i.t. morfin til stabile doser av i.t. ziconotid tolereres bedre (pruritus er rapportert) (se pkt. 5.1).

En økt forekomst av søvnighet er observert når ziconotid administreres samtidig med systemisk baklofen, klonidin, bupivakain eller propofol, så for tiden frarådes samtidig bruk av disse.

Det finnes ingen tilgjengelige data om samtidig bruk av partielle opioidagonister (f.eks. buprenorfin) og ziconotid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av ziconotid hos gravide kvinner.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Ziconotid er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om ziconotid/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Prialt skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Ingen spesifikke studier med ziconotid hos mennesker er blitt utført for å utrede påvirkning av fertilitet. En studie av fertilitet hos hann- og hunnrotter viste ingen påvirkning hos hanner, mens det ble observert reduksjon i antall gule legemer, implantasjonssteder og levende embryo hos hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Prialt har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Ziconotid kan forårsake forvirring, søvnighet og andre nevrologiske bivirkninger. Derfor må pasientene informeres om at de ikke må kjøre bil eller bruke maskiner hvis de påvirkes.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til ziconotid administrert som kontinuerlig intratekal infusjon er evaluert hos flere enn 1400 pasienter ved kliniske utprøvningsstudier med akutt og kronisk smerte. Behandlingsvarigheten var fra 1 times bolusinfusjon til kontinuerlig bruk i over 6 år. Gjennomsnittlig eksponeringstid var 43 dager. Infusjonsdosen lå i området 0,03 - 912 mikrogram/dag, med en gjennomsnittlig endelig dose på 7,2 mikrogram/dag.

Ved kliniske forsøk opplevde 88 % av pasientene bivirkninger. De hyppigste bivirkningene ved langsiktige kliniske utprøvningsstudier var svimmelhet (42 %), kvalme (30 %), nystagmus (23 %), forvirring (25 %), unormal gange (16 %), hukommelsessvekkelser (13 %), uklart syn (14 %), hodepine (12 %), asteni (13 %), oppkast (11 %) og søvnighet (10 %). De fleste bivirkningene hadde lett til moderat alvorlighetsgrad og forsvant over tid.

Bivirkningstabell

Hvis ikke noe annet er angitt viser tabellen insidens av bivirkninger fra intratekale kliniske utprøvinger av ziconotid (kort- og langvarig eksponering). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Systemorganklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer			sepsis, meningitt	
Forstyrrelser i immunsystemet				anafylaktisk reaksjon ^a
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		redusert appetitt, anoreksi		
Psykiatriske lidelser	forvirring	angst, hørselshallusinasjoner, søvnløshet, uro, desorientering, hallusinasjoner, synshallusinasjoner, depresjon, paranoia, irritabilitet, forsterket depresjon, nervøsitet, affektlabilitet, endringer i mental status, forsterket angst, forsterket forvirring	delirium, psykotiske lidelser, selvmordstanker, selvmordsforsøk, tankeblokkeringer, unormale drømmer, aggressivitet	
Nevrologiske sykdommer	svimmelhet, nystagmus, hukommelsesvekkelser, hodepine, søvnighet	dysartri, amnesi, dysgeusi, tremor, nedsatt balanse, ataksi, afasi, sviende følelse, sedasjon, parestesi, hypestesi, konsentrasjonsvansker, taleforstyrrelser, arefleksi, unormal koordinasjon, postural svimmelhet, kognitive lidelser, hyperestesi, hyporefleksi, ageusi, nedsatt bevissthetsnivå, dysestesi, parosmi, mental svekkelse	inkoherens, bevissthetstap, koma, stupor, kramper, cerebrovaskulære hendelser, encefalopati	

Systemorganklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Øyesykdommer	uklart syn	diplopi, synsforstyrrelser, fotofobi		
Sykdommer i øre og labyrint		vertigo, tinnitus		
Hjertesykdommer			atrieflimmer	
Karsykdommer		ortostatisk hypotensjon, hypotensjon		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		dyspné	pustebesvær	
Gastrointestinale sykdommer	kvalme, oppkast	diaré, munntørrehet, forstoppelse, forsterket kvalme, smerter i øvre del av abdomen	dyspepsi	
Hud- og underhudssykdommer		pruritus, økt svetting	utslett	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		smerter i ekstremitetene, myalgi, muskelspasmer, muskelkramper, muskelsvakhet, artralgi, perifere hevelser	rabdomyolyse, myositt, rygg smerter, muskelrykninger, nakkesmerter	
Sykdommer i nyrer og urinveier		urinretensjon, urinhesitasjon, dysuri, urininkontinens	akutt nyresvikt	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	unormal gange, asteni	tretthet, pyreksi, letargi, perifert ødem, rigor, fall, bryst smerter, kuldefølelse, smerter, nervøsitetfølelse, forsterket smerte	problemer med å gå	
Undersøkelser		økt kreatininkinase i blod, vekttap	unormalt elektrokardiogram, økt aspartataminotransferase, økt kreatininkinase MM i blod, økt kroppstemperatur	

a. Fra spontanrapportering

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Meningitt

Administrasjon av legemidler via intratekal tilførsel innebærer risiko for potensielt alvorlige infeksjoner, som meningitt, som kan være livstruende. Pasienter og leger må være på vakt for typiske tegn og symptomer på meningitt (se pkt. 4.4).

Forhøyet kreatinkinase

Forhøyet kreatinkinase er vanligvis asymptomatisk. Overvåking av kreatinkinase anbefales. En bør vurdere å slutte med ziconotid ved progressiv eller signifikant forhøyning av kreatinkinase sammen med kliniske tegn på myopati eller rabdomyolyse (se pkt. 4.4).

Bivirkninger i sentralnervesystemet

Kognitive og nevropsykiatriske bivirkninger er vanlig hos pasienter som behandles med ziconotid. Kognitive svekkelser oppstår vanligvis etter flere ukers behandling. Episoder med akutte psykiatriske forstyrrelser, som hallusinasjoner, paranoide reaksjoner, fiendtlighet, aggressivitet, delirium, psykose og maniske reaksjoner, er rapportert hos pasienter som behandles med ziconotid. Ziconotiddosen bør reduseres, eller behandlingen seponeres, hvis tegn eller symptomer på kognitiv svekkelse eller nevropsykiatriske bivirkninger utvikles, men andre årsaker bør også vurderes. De kognitive virkningene av ziconotid er vanligvis reversible innen 1–4 uker etter avsluttet behandling med legemidlet, men kan vedvare i enkelte tilfeller.

Tilgjengelige data utelukker ikke muligheten for økt risiko for selvmord ved bruk av ziconotid. Prialt er kontraindisert hos pasienter som tidligere har hatt selvmordsforsøk eller selvmordstanker med ziconotid (pkt. 4.3). Det anbefales at pasienter gjennomgår en nevropsykiatrisk evaluering før og etter oppstart med intratekal ziconotid (se pkt. 4.2 og 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I studier med intravenøse infusjoner mottok friske, mannlige forsøkspersoner ziconotid i doser på opptil 70 000 mikrogram/dag eller 3200 ganger maksimal anbefalt daglig intratekal infusjonsdose. Postural hypotensjon ble observert hos nesten alle forsøkspersonene som fikk høye intravenøse doser med ziconotid.

Maksimal anbefalt intratekal dose er 21,6 mikrogram/dag. Maksimal beregnet intratekal dose med ziconotid ved kliniske utprøvinger var 912 mikrogram/dag etter opptitrering over 7 dager.

Symptomer

I en klinisk studie fikk en mannlig kreftpasient en utilsiktet i.t. overdosering med ziconotid på 744 mikrogram over en 24-timers periode (31 mikrogram/time) og gjenopptok behandlingen med tiltenkt dose etter å ha opplevd en reduksjon i den visuelle analoge smerteintensitetsskalaen (VASPI) fra 82 til 2,5 mm. Hos noen pasienter som fikk intratekale doser over maksimal anbefalt dose, ble det observert forsterkede farmakologiske effekter, f.eks. ataksi, nystagmus, svimmelhet, stupor, nedsatt bevissthetsnivå, muskelpasmer, forvirringstilstand, sedasjon, hypotensjon, afasi, taleproblemer, kvalme og oppkast. Det var ingen tegn på respirasjonshemming. De fleste pasienter under observasjon tilfrisknet innen 24 timer etter avsluttet bruk av legemidlet.

Behandling

Generelle medisinske støttetiltak bør administreres til pasienter som får en overdosering, til de forsterkede farmakologiske effektene av legemidlet har forsvunnet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetika, andre analgetika og antipyretika, ATC-kode: N02B G08

Virkningsmekanisme

Ziconotid er en syntetisk analog av et ω -conopeptid, MVIIA, som finnes i giften til sjøsneflen *Conus magus*. Det er en kalsiumkanal blokker av N-type (NCCB). NCC-er regulerer neurotransmitterfrisetting i spesifikke nevronale populasjoner som er ansvarlige for spinal smerteformidling. Ved binding til disse nevronale NCC-ene hemmer ziconotid den spenningsavhengige kalsiumstrømmen til primære nociceptive afferenter som ender i de overflatiske lagene av dorsalthornet i ryggraden. Dette hemmer igjen frisettingen av neurotransmittere (inkludert substans P), og dermed også spinale smertesignaler.

Farmakodynamiske effekter

Selv om det er observert en statistisk signifikant sammenheng og rimelig korrelasjon mellom eksponering i cerebrospinalvæske (CSF) (AUC, C_{max}) og kliniske responsmålinger etter 1 times i.t. administrasjon, er det ennå ikke identifisert noe veldefinert forhold mellom dose, konsentrasjon og respons. Mange responsive pasienter oppnår nesten maksimal analgesi innen få timer etter tilførsel av en egnet dose. Maksimal effekt kan imidlertid forsinkes hos noen pasienter. På grunn av forekomsten av analgesi og bivirkninger ved tilsvarende doser, er anbefalt minste intervall mellom doseøkninger 24 timer. Anbefalt intervall er av sikkerhetshensyn 48 timer eller mer. Om nødvendig kan dosen reduseres (inkludert stans av infusjonen) for håndtering av bivirkninger.

Nevrologiske bivirkninger, særlig svimmelhet, kvalme og unormal gange, ser ut til å være forbundet med CSF-eksponering, men en definitiv sammenheng er ikke påvist.

Lav plasmaeksponering forekommer under i.t. infusjon på grunn av den lave anbefalte i.t. infusjonshastigheten og relativt rask plasmaclearance (se pkt. 5.2). Derfor bør de farmakologiske virkningene forbundet med systemisk eksponering være minimale.

Gjennomsnittlig dose ved respons er omtrent 6,0 mikrogram/dag og omtrent 75 % av de responderende pasientene trengte $\leq 9,6$ mikrogram/dag i placebokontrollerte utprøvinger. For å begrense forekomsten av alvorlige bivirkninger indikerer imidlertid rapporter fra klinisk praksis at responderende pasienter kan trenge en mindre daglig dose på omtrent 3,0–4,5 mikrogram/dag eller lavere.

For å begrense forekomsten av alvorlige bivirkninger, anbefales en lav startdose og langsomt titreringsintervall samtidig som man tar hensyn til det smale terapeutiske vinduet. En maksimal dose på 21,6 mikrogram/dag anbefales.

Ved kliniske utprøvinger er det imidlertid observert at pasienter som tåler doser på 21,6 mikrogram/dag etter en sakte titrering over en 3–4-ukers periode, vanligvis tåler høyere doser på opptil 48,0 mikrogram/dag.

Det finnes ingen holdepunkter for utvikling av farmakologisk toleranse overfor ziconotid hos pasientene. Med tanke på at dataene som foreligger er begrensede, kan imidlertid ikke utvikling av toleranse utelukkes. Det bør vurderes å undersøke om det intratekale kateteret er åpent hvis nødvendig ziconotiddose øker kontinuerlig og det ikke foreligger effekt eller økte bivirkninger.

Alternative doseringsregimer, inkludert oppstart av dosering med lavere doser av ziconotid og bolusadministrasjon, har vært undersøkt i et begrenset antall studier tilgjengelige i litteraturen.

Studier av bolusadministrasjon indikerer at bolusdosering kan være gunstig for å identifisere pasienter som kan ha nytte av langtidsbruk av ziconotid, men bolusadministrasjon kan medføre flere bivirkninger enn administrasjon ved kontinuerlig infusjon. Disse studiene indikerer at alternative administrasjonsmåter for ziconotid kan være aktuelle, men på grunn av det begrensede pasientantallet tillater resultatene ingen konklusjon, og for tiden foreligger det ikke tilstrekkelige holdepunkter til å gi endelige anbefalinger for slike alternative doseringsregimer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det ble utført tre placebokontrollerte kliniske utprøvinger av i.t. ziconotid.

To kortvarige studier, 95-001 (malign smerte), 96-002 (ikke-malign smerte), som omfattet 366 pasienter, har vist effekt av i.t. ziconotid ved alvorlig kronisk smerte. Primært benyttet effektmål var VASPI (Visual Analog Scale of Pain Intensity). Disse studiene var av kort varighet, henholdsvis 5 og 6 dager, og brukte en raskere doseøkning og høyere doser enn anbefalt i punkt 4.2.

Effekresultater fra studie 95-001 (malign smerte og ikke-malign smerte, Staats et al. 2004)

Parameter	Første behandlingstildeling		p-verdi
	Ziconotid (n = 71)	Placebo (n = 40)	
Gjennomsnittlig VASPI-vurdering, utgangsverdi i mm (SD)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	–
Gjennomsnittlig VASPI-vurdering ved avslutning av første titrering i mm (SD)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	–
% forbedring i VASPI-vurdering ved avslutning av første titrering (SD)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Responder ^a n (%)	34 (47,9 %)	7 (17,5 %)	0,001
Startdose med ziconotid	9,6 mikrog/d (0,4 mikrog/t)		
Titreringsfrekvens	hver 12. time		
Endret ^b startdose	2,4 mikrog/d (0,1 mikrog/t) eller mindre		
Endret ^b titreringsfrekvens	hver 24. time til maks. dose eller analgesi		
Dose ved avslutning av titrering (mikrogram/time)			
Gjennomsnittlig	0,91		
Median	0,60		
Spredning	0,074 – 9,36		

^aRespondere ble definert som pasientene som 1) opplevde et fall på ≥ 30 % i VASPI-vurderingen sammenlignet med utgangsverdi, 2) hadde stabil eller redusert bruk av samtidige opioidanalgetika og 3) ikke endret type opiat fra før infusjon dersom opiat ble benyttet.

^bProtokollendringer for bedre toleranse var nødvendig etter at et høyt antall nevrologiske bivirkninger oppsto, noe som førte til en høy frekvens av seponering. Bivirkningene var reversible, og insidensen ble redusert ved redusert startdose og redusert titreringsfrekvens.

Studievarighet: fem dager

SD – Standardavvik (Standard Deviation)

Parameter	Første behandlingstildeling		p-verdi
	Ziconotid (n = 169) ^b	Placebo (n = 86)	
Gjennomsnittlig VASPI-vurdering, utgangsverdi i mm (SD)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	–
Gjennomsnittlig VASPI-vurdering ved avslutning av første titrering i mm (SD)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	–
% forbedring i VASPI-vurdering ved avslutning av første titrering (SD)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Responder ^a n (%)	57 (33,7 %)	11 (12,8 %)	< 0,001
Startdose med ziconotid	9,6 mikrog/d (0,4 mikrog/t)		
Titreringsfrekvens	hver 24. time til analgesi, maks. dose eller bivirkning		
Titreringstid (t) og dose (mikrogram/time)	0–24	0,4	
	24–48	0,9	
	48–72	1,8	
	72–96	3,4	
	96–120	5,3	
	120–144	7,0	
Revidert ^c startdose	2,4 mikrog/d (0,1 mikrog/t)		
Revidert ^c titreringsfrekvens	hver 24. time til maks. dose eller analgesi		
Revidert ^c titreringstid (t) og dose (mikrogram/time)	0–24	0,1	
	24–48	0,2	
	48–72	0,3	
	72–96	0,6	
	96–120	1,2	
	120–144	2,4	
Dose ved avslutning av titrering (mikrogram/time)			
Gjennomsnittlig	1,02		
Median	0,50		
Spredning	0,019–9,60		

^aRespondere ble definert som pasientene som 1) opplevde et fall på ≥ 30 % i VASPI-vurderingen sammenlignet med utgangsverdi, 2) hadde stabil eller redusert bruk av samtidige opioidanalgetika og 3) ikke endret type opiat fra før infusjon dersom opiater ble benyttet.

^b164 pasienter hadde VASPI-vurdering for ziconotid ved avsluttet titrering.

^cProtokollendringer for bedre toleranse var nødvendig på grunn av debut av bivirkninger ved høye doser.

Studievarighet: seks dager, med ytterligere 5-dagers vedlikehold som ambulant pasient hos ziconotidrespondere

SD – Standardavvik (Standard Deviation)

Etiologien for smerte i studie 95-001 (malign smerte) og 96-002 (ikke-malign smerte) var variert, og omfattet bensmerter (n = 38), for det meste på grunn av benmetastaser (n = 34), myelopati (n = 38), halvparten av disse hadde ryggmargsskader med lammelse (n = 19), nevropati (n = 79), radikulopati (n = 24), ryggsmertor (n = 91), for det meste på grunn av mislykket ryggkirurgi (n = 82), og annen etiologi (n = 82). Noen pasienter hadde mer enn én smerteårsak. Effekten til intratekal ziconotid var tydelig i alle grupper.

Studie 301 (n = 220) var av lengre varighet (21 dager), benyttet en mer forsiktig opptitrering og lavere doser av i.t. ziconotid, og inkluderte den mest refraktære populasjonen av pasientene som ble studert i de tre studiene. Alle pasientene i studie 301 hadde mislykket i.t. terapi med kombinasjoner av analgetika, og legene deres anså at 97 % av pasientene var refraktære for tilgjengelige behandlinger. Hoveddelen hadde ryggsmerte (n = 134), særlig mislykket ryggkirurgi (n = 110), en lavere andel hadde nevropati (n = 36). Kun fem hadde malign smerte. Primært endepunkt var prosentendringen i VASPI-vurdering. Effekten til i.t. ziconotid i studie 301 var lavere enn i de to forrige, kortvarige studiene. Hyppigheten og alvorlighetsgraden av bivirkningene var også lavere, hovedsakelig som følge av lavere startdose på 2,4 mikrogram/dag (0,1 mikrogram/time). Titrering var mulig etter minst 24 timer, og doseøkninger var begrenset til 1,2–2,4 mikrogram/dag.

Effektresultater fra studie 301 (refraktær smerte; Rauck et al. 2006)

Parameter	Første behandlingstildeling		p-verdi
	Ziconotid (n = 112)	Placebo (n = 108)	
Gjennomsnittlig VASPI-vurdering, utgangsverdi i mm (SD)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Gjennomsnittlig VASPI-vurdering ved avslutning av første titrering i mm (SD)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	–
% forbedring i VASPI-vurdering ved avslutning av første titrering (SD)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Responder ^a n (%)	18 (16,1 %)	13 (12,0 %)	0,390
Startdose med ziconotid	2,4 mikrog/d (0,1 mikrog/t)		
Titreringsfrekvens	minst 24 t		
Titreringsdose	begrenset til 1,2–2,4 mikrog/d (0,05–0,10 mikrog/t)		
Dose ved avslutning av titrering (mikrogram/time)			
Gjennomsnittlig	0,29		
Median	0,25		
Spredning	0,0–0,80		

^aRespondere ble definert som de som opplevde et fall på ≥ 30 % i VASPI-vurderingen sammenlignet med utgangsverdi.

Studievarighet: 21 dager

SD – Standardavvik (Standard Deviation)

Erfaring etter markedsføring

Siden markedsføringstillatelsen ble godkjent, har registrerte data blitt publisert for langvarig smertebehandling ved monoterapi med ziconotid hos < 100 pasienter. Hos pasienter som responderte på innledende utprøving (omtrent 50 % av pasientene), førte sikker og effektiv bruk av ziconotid med lav startdose, lav titreringsdose og sjeldnere titreringsintervaller til smertelindring med forbedret sikkerhetsprofil og sammenlignet med høy startdose og rask titrering.

Kombinasjonsstudier med i.t. morfin

De kliniske studiene 201 og 202 indikerer at kombinasjonen av i.t. ziconotid og i.t. morfin effektivt kan redusere smerter og redusere langvarig systemisk opioidbruk for pasienter med utilstrekkelig smertekontroll med deres maksimalt tolererte dose av i.t. ziconotid (median 8,7 mikrogram/dag, gjennomsnittlig 25,7 mikrogram/dag – studie 201) eller med i.t. morfin (studie 202) alene. Ved tilføyelse av i.t. ziconotid til stabile doser av i.t. morfin, kan det som ved oppstart monoterapi med i.t. ziconotid, forekomme psykotiske bivirkninger (for eksempel hallusinasjoner, paranoide reaksjoner) eller seponering på grunn av en økning i bivirkninger (se pkt. 4.5).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

CSF-farmakokinetikken til ziconotid er undersøkt etter i.t. infusjoner over 1 time med 1-10 mikrogram ziconotid hos pasienter med kronisk smerte. Plasmafarmakokinetikken etter intravenøse doser (0,3-10 mikrogram/kg/24 t) ble også studert. Nedenfor følger en oversikt over intratekale og intravenøse farmakokinetikkdata.

CSF- og plasmafarmakokinetikken til ziconotid [gjennomsnitt $\pm$ SD (median)]

Administrasjons-vei	Væske-matrise	Antall pasienter	CL (ml/minutt)	Vd (ml)	$t_{1/2}$ (timer)
Intratekal	CSF	23	0,38 $\pm$ 0,56 (0,26)	155 $\pm$ 263 (99)	4,6 $\pm$ 0,9 (4,5)
Intravenøs	Plasma	21	270 $\pm$ 44 (260)	30 460 $\pm$ 6366 (29 320)	1,3 $\pm$ 0,3 (1,3)

CL = clearance, Vd = distribusjonsvolum, $t_{1/2}$ = halveringstid

Absorpsjon

Etter intratekal administrasjon over 1 time (1–10 mikrogram) var både verdiene for kumulativ eksponering AUC, spredning: 83,6 – 608 nanogram/time/ml) og maksimal eksponering (C_{max} , spredning: 16,4–132 nanogram/ml) variable og doseavhengige, men kun omtrent doseproporsjonale. Plasmakonsentrasjonene etter kontinuerlig (≥ 48 timer) i.t. infusjon ($\leq 21,6$ mikrogram/dag) ser ut til å være relativt lave og ikke målbare (dvs. omtrent 80 % av plasmaprøvene samlet fra smertepasienter inneholder ikke målbart legemiddel, $< 0,04$ nanogram/ml). Ingen akkumulering av ziconotid i plasma etter langvarig i.t. administrasjon (opptil 9 måneder) er observert.

Distribusjon

Median ziconotid CSF-distribusjonsvolum (Vd: 99 ml) er mellom ryggmargens CSF-volum (omtrent 75 ml) og totalt CSF-volum (omtrent 130 ml). Ziconotid ser ut til å distribueres hovedsakelig innen CSF til det går over til det systemiske kretsløpet. I det systemiske kretsløpet ser det ut til at ziconotid distribueres mer vidt, basert på et plasmadistribusjonsvolum på omtrent 30 l, og er kun omtrent 53 % bundet (ikke spesifikt) til humane plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Ziconotid er et peptid som består av 25 naturlig forekommende aminosyrer i L-konfigurasjon, og ser ikke ut til i noen vesentlig grad å metaboliseres i CSF. Etter overgang til det systemiske kretsløpet forventes ziconotid primært å gjennomgå proteolytisk spalting forårsaket av forskjellige ubikvitære peptidaser/proteaser som finnes i de fleste organer (f.eks. nyrer, lever, lunger, muskler osv.), og dermed brytes ned til peptidfragmenter og frie aminosyrer. De frie aminosyrene som dannes, forventes å tas opp av cellulære bærersystemer og utsettes enten for normal intermediær metabolisme eller brukes som substrat for grunnleggende biosynteseprosesser. På grunn av den brede distribusjonen av disse peptidasene, forventes det ikke at nedsatt lever- eller nyrefunksjon vil påvirke systemisk clearance av ziconotid. Den biologiske aktiviteten til de forskjellige forventede proteolytiske nedbrytingsproduktene er ikke vurdert. Det er lite sannsynlig at nedbrytingsproduktene til ziconotid har noen signifikant biologisk aktivitet, da peptider som består av de individuelle peptidsløfestructurene er funnet å ha bindingsaffinitet for spenningsavhengige kalsiumkanaler av N-type, som er flere ganger lavere enn hos modersubstansen (ziconotid).

Eliminasjon

Gjennomsnittlig ziconotid CL (0,38 ml/minutt) er tilnærmet lik CSF-omsetningshastigheten (0,3-0,4 ml/minutt) hos voksne mennesker. Ziconotid ser ut til å hovedsakelig elimineres fra CSF (gjennomsnittlig $t_{1/2}$ = 4,6 timer) med hovedstrømmen av CSF ut av sentralnervesystemet via araknoid villi med påfølgende overføring til det systemiske kretsløpet. Svært lave sirkulerende plasmakonsentrasjoner av ziconotid kan observeres etter i.t. administrasjon på grunn av både den lave i.t. infusjonshastigheten og relativt rask plasmaclearance. Gjennomsnittlig plasmahalveringstid ($t_{1/2}$) er 1,3 timer. Ziconotid er et peptid med relativt lav molekylvekt (MW = 2639) og filtreres via glomeruli i nyrene, men kun minimale mengder ziconotid (< 1 %) gjenfinnes i human urin etter intravenøs

infusjon. Dette er fordi nesten alt det filtrerte virkestoffet raskt gjennomgår endocytose og til slutt transporteres tilbake til det systemiske kretsløpet.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Det er ikke utført formelle studier som vurderer virkningen av nedsatt lever- eller nyrefunksjon, men såfremt peptidaser er til stede i forskjellige organer i kroppen, forventes det ikke at nedsatt lever- eller nyrefunksjon i noen signifikant grad vil påvirke den systemiske eksponeringen for ziconotid.

Andre spesielle populasjoner

Selv om kun begrensede data er tilgjengelige, finnes det ingen tydelig effekt av rase, høyde, vekt, kjønn eller alder på ziconotideksponeringen i CSF etter i.t. administrasjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans.

Ved subkroniske studier med kontinuerlig intratekal infusjon hos rotter og hunder, ble det sett atferdsendringer ved doser som var ≥ 8 ganger høyere enn maksimalt anbefalt klinisk intratekal infusjonsdose på 21,6 mikrogram/dag (på mg/kg-basis). Disse effektene ble definert ved forsterkede farmakologiske virkninger av ziconotid og ikke ved nevrotoksiske lesjoner eller målorgantoksisitet. Observasjoner omfattet forbigående og reversible nevrologiske effekter som besto av tremor, ukoordinerte bevegelser og hyper- og hypoaktivitet.

De langsiktige konsekvensene for nevronfunksjon av kontinuerlig kalsiumkanalblokkade av N-type er ikke demonstrert hos forsøksdyr. Endringer i nevrologisk signaloverføring er ikke studert hos forsøksdyr. Ziconotid fremkalte ikke bakterielle genmutasjoner og var ikke gentoksisk. Kroniske dyreforsøk er ikke utført for å vurdere det karsinogene potensialet til ziconotid. Ziconotid fremkalte imidlertid ikke celletransformasjoner ved *in vitro*-vurdering av syrisk hamsterembryo (SHE), og økte ikke celleveksten (preneoplastisk lesjonsdannelse) eller apoptose etter subkronisk intratekal eksponering hos hunder.

Ved fertilitetsstudier hos rotter var det ingen effekter hos hannrotter, mens reduksjon i antall gule legemer, implantasjonssteder og levende embryo ble observert hos hunnrottene. Det ble ikke sett bivirkninger på hunndyrenes reproduksjon og postnatal utvikling hos rotter ved systemisk eksponering på opptil 2300 ganger human eksponering ved maksimalt anbefalt intratekal dose.

Ziconotid var ikke teratogent hos rotter og kaniner ved eksponeringer < 100 ganger humane plasmanivåer.

Disse resultatene antyder ikke en signifikant risiko for mennesker på grunn av den relativt høye systemiske eksponeringen som er nødvendig for å fremkalle disse effektene hos rotter og kaniner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Metionin

Natriumklorid

Vann til injeksjonsvæsker

Saltsyre (pH-regulator)

Natriumhydroksid (pH-regulator)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

4 år.

Holdbarhet ved bruk (fortynnet preparat)

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er påvist i 60 dager ved 37 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet, dersom det fortynnes, overføres til infusjonspumpen umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstiden og forholdene før bruk brukerens ansvar, og skal normalt ikke være mer enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av glasstype I med propp av butylgummi belagt med fluorinert polymer.

Hvert hetteglass inneholder 1, 2 eller 5 ml infusjonsvæske, oppløsning.

1 hetteglass per eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hvis fortynning er nødvendig, må Prialt fortynnes aseptisk med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning uten konserveringsmidler før bruk. Konsentrasjonen av oppløsningen som brukes i infusjonspumpen må ikke være lavere enn 5 mikrogram/ml ziconotid i en ekstern pumpe og 25 mikrogram/ml i en intern pumpe.

Strengt aseptiske fremgangsmåter må brukes under tilberedning og håndtering av infusjonsvæskeoppløsningen og fylling av pumpen. Pasient og helsepersonell må ha kjennskap til håndtering av eksternt eller internt infusjonssystem og være klar over behovet for å beskytte mot infeksjon.

Spesifikke instruksjoner for bruk av pumpene må fås fra produsenten.

Prialt har vist seg å være kjemisk og fysisk kompatibelt med den implanterbare Synchromed-pumpen og den eksterne pumpen CADD-Micro ved konsentrasjonsnivåene angitt ovenfor. Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er påvist i 14 dager ved 37 °C i Synchromed-pumpen hvis pumpen ikke tidligere har vært eksponert for legemidlet. Første påfylling må derfor byttes ut etter 14 dager.

Prialt var stabilt i 60 dager ved 37 °C i Synchromed-pumpe som tidligere var eksponert for legemidlet. Stabilitet er påvist i 21 dager ved romtemperatur i pumpen CADD-Micro.

Tekniske data gis kun som informasjon og skal ikke begrense helsepersonellens valg. CE-merkede pumper tilsvarende pumpene Synchromed og CADD-Micro bør brukes til administrasjon av Prialt.

Pumper som tidligere er brukt til administrasjon av andre legemidler, må først vaskes tre ganger med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (uten konserveringsmidler) før de fylles med Prialt. Innføring av luft i pumpebeholderen eller kassetten bør minimaliseres, da oksygen kan forringe ziconotid.

Før behandlingen starter, må en intern pumpe skylles tre ganger med 2 ml Prialt ved 25 mikrogram/ml. Konsentrasjonen av Prialt i en ubrukt pumpe kan reduseres på grunn av adsorpsjonen til overflatene i enheten og/eller fortynning på grunn av restplassen i enheten. Derfor må beholderen, etter første gangs bruk av Prialt, tømmes og fylles igjen etter 14 dager. Deretter bør pumpen tømmes og fylles hver 60. dag.

Prialt bør undersøkes visuelt for partikler og misfarging før administrasjon. Oppløsningen bør ikke brukes hvis den er misfarget eller uklar, eller dersom det observeres partikler.

Kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/302/001 – 1 ml infusjonsvæske, oppløsning.
EU/1/04/302/002 – 2 ml infusjonsvæske, oppløsning.
EU/1/04/302/003 – 5 ml infusjonsvæske, oppløsning.

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. februar 2005
Dato for siste fornyelse: 18. september 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

HWI pharma services GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE EMBALLASJE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Prialt 25 mikrogram/ml infusjonsvæske, oppløsning
ziconotid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml inneholder 25 mikrogram ziconotid (som acetat).
1 hetteglass inneholder 500 mikrogram ziconotid (som acetat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

metionin, natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre og natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass à 20 ml
500 mikrogram / 20 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intratekal bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/302/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJER**HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Prialt 25 mikrogram/ml infusjonsvæske, oppløsning
ziconotid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 25 mikrogram ziconotid (som acetat)
Hvert hetteglass inneholder 500 mikrogram ziconotid (som acetat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Metionin, natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre og natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass à 20 ml
500 mikrogram / 20 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intratekal bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/04/302/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE EMBALLASJE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Prialt 100 mikrogram/ml infusjonsvæske, oppløsning
ziconotid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**1 ml:**

1 ml inneholder 100 mikrogram ziconotid (som acetat).
1 hetteglass inneholder 100 mikrogram ziconotid (som acetat).

2 ml:

1 ml inneholder 100 mikrogram ziconotid (som acetat).
1 hetteglass inneholder 200 mikrogram ziconotid (som acetat).

5 ml:

1 ml inneholder 100 mikrogram ziconotid (som acetat).
1 hetteglass inneholder 500 mikrogram ziconotid (som acetat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

metionin, natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre og natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning

1 ml:

1 hetteglass à 1 ml
1 ml
100 mikrogram / 1 ml

2 ml:

1 hetteglass à 2 ml
2 ml
200 mikrogram / 2 ml

5 ml:

1 hetteglass à 5 ml
5 ml
500 mikrogram / 5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intratekal bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN
--

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER
--

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2° C – 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

1 ml:

EU/1/04/302/001

2 ml:

EU/1/04/302/002

5 ml:

EU/1/04/302/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(

Prialt 100 mikrogram /ml infusjonsvæske
ziconotid
Intratekal bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml:

1 ml

100 mikrogram / 1 ml

2 ml:

2 ml

200 mikrogram / 2 ml

5 ml:

5 ml

500 mikrogram / 5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Prialt 25 mikrogram/ml infusjonsvæske, oppløsning ziconotid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du mottar dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Prialt er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du mottar Prialt
3. Hvordan du bruker Prialt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Prialt
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Prialt er og hva det brukes mot

Prialt inneholder virkestoffet ziconotid, som tilhører legemiddelgruppen analgetika, eller smertestillende legemidler. Prialt brukes til behandling av sterke, langvarige smerter hos voksne som trenger smertestillende midler i form av intratekal injeksjon (injeksjon i hulrommet rundt ryggmargen og hjernen).

2. Hva du må vite før du mottar Prialt

Du skal ikke motta Prialt

- dersom du er allergisk overfor ziconotid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du behandles med legemidler mot kreft i hulrommet rundt ryggmargen.
- dersom du tidligere har hatt selvmordsforsøk eller selvmordstanker med ziconotid

Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter skal gjennomgå en nevropsykiatrisk evaluering før og etter oppstart av og under intratekal ziconotid og umiddelbart når tegn eller symptomer på depresjon oppstår.

Omsorgspersoner skal kontakte lege umiddelbart hvis pasienten opplever symptomer på potensielt livstruende bivirkninger.

Snakk med lege før du mottar Prialt

- følgene av langtidsbehandling med Prialt er på det nåværende tidspunkt usikre, og mulig skadelig påvirkning av ryggmargen er hittil ikke utelukket. Ved behov for langtidsbehandling kan det være nødvendig med oppfølging (slik legen din bestemmer).
- dersom du tilføres Prialt fra en pumpe utenfor kroppen, er det viktig at du daglig kontrollerer stedet der slangen kommer inn i kroppen, for tegn på infeksjon.
- dersom du ser tegn på infeksjon rundt slangen, som rødhet i huden, hevelser, smerter eller væsning, må du fortelle legen din om dette omgående og få infeksjonen behandlet.
- dersom du får ømhet i området rundt slangen uten tegn på infeksjon, bør du konsultere legen din så snart som mulig, da ømhet kan være et tidlig tegn på infeksjon.
- dersom du får Prialt via ekstern pumpe og deler av infusjonsslangene løsner, må du kontakte legen eller sykepleieren din omgående.

- dersom du har følgende symptomer: høy temperatur, hodepine, stiv nakke, tretthet, forvirring, kvalme, oppkast eller krampeanfallet, kan dette være tegn på hjernehinnebetennelse. Du må informere legen din omgående hvis du får noen av symptomene ovenfor.
- dersom du legger merke til negative endringer i måten du tenker på, humøret eller hukommelsen, må du informere legen din.
- dersom du får kjemoterapi, vennligst informer lege.
- du kan få økt nivå av et enzym som kalles kreatinkinase i blodet, og selv om dette vanligvis ikke gir noen symptomer eller problemer, vil legen din sannsynligvis måle dette nivået. I tillegg kan du av og til få muskelproblemer. I så tilfelle skal du informere legen din omgående, som kan velge å stoppe din Prialtbehandling.
- informer legen din omgående hvis du får noen av følgende symptomer etter at du har fått behandlingen: plutselig pipende utpust, pustevansker, brystmerter, hevelse i øyelokk, ansikt eller lepper, utslett eller kløe (spesielt hvis det rammer hele kroppen). Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon.
- pasienter med sterke langtidssmerter har større risiko for selvmord og selvmordsforsøk enn befolkningen generelt. Prialt kan også forårsake eller forverre depresjon hos allerede utsatte personer. Hvis du opplever depresjon eller har opplevd depresjon tidligere skal du informere helsepersonellet om dette før du begynner å bruke Prialt. Dersom du opplever en forverring av depresjonen etter å ha begynt å bruke Prialt, eller har andre symptomer som påvirker humøret, gi beskjed til helsepersonellet.
- du kan bli døsig eller ikke være fullt oppmerksom på dine omgivelser mens du får behandlingen. Hvis dette skjer skal du omgående informere legen din, som kan velge å stoppe din Prialtbehandling.

Barn og ungdom

Prialt er ikke anbefalt til barn og ungdom.

Andre legemidler og Prialt

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler (for eksempel baklofen, som brukes til behandling av muskelspasticitet, klonidin, som brukes til behandling av høyt blodtrykk, bupivakain, som brukes som lokalbedøvelse, morfin som brukes mot smerter, propofol som brukes som lokalbedøvelse, eller ethvert annet legemiddel som administreres med intratekal injeksjon (injeksjon inn i området rundt ryggmargen og hjernen)). Du kan føle deg døsig hvis du får Prialt sammen med visse andre legemidler som brukes til å behandle smerter.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Prialt er ikke anbefalt under graviditet og hos kvinner i fruktbar alder som ikke bruker prevensjon.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er rapportert at bruk av Prialt kan forårsake forvirring og døsighet. Be legen din om veiledning hvis du kjører bil eller bruker maskiner.

Prialt inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per maksimalt anbefalt intratekal dose (21,6 mikrogram per dag), det vil si i hovedsak «natriumfri».

3. Hvordan du bruker Prialt

Behandlingen med Prialt gis av lege som har erfaring i tilførsel av legemidler i hulrommet rundt ryggmargen og i bruk av interne og eksterne infusjonspumper.

Anbefalt startdose er høyst 2,4 mikrogram per dag. Legen din kan justere Prialtdosen svært langsomt i samsvar med hvor kraftige smertene dine er, ved å tilsette høyst 2,4 mikrogram/dag. Maksimal dose er

21,6 mikrogram/dag. Ved behandlingsstart kan legen din øke dosen hver dag, hver 1 til 2 dager eller sjeldnere. Om nødvendig kan dosen reduseres eller injeksjonen stanses hvis du får for store bivirkninger.

Prialt gis som en svært sakte kontinuerlig injeksjon i hulrommet rundt ryggmargen (intratekal bruk). Legemidlet tilføres kontinuerlig fra en pumpe som enten er implantert i bukveggen din, eller en ekstern pumpe i en holder som kan festes til beltet. Du kommer frem til hvilken pumpe som passer best for deg og når pumpen bør fylles på nytt, i samråd med legen din.

Smertelindring oppnås kanskje ved hjelp av en gradvis behandling ved å justere dosen av Prialt svært langsomt. Hvis du føler at du fremdeles har for mye smerter mens du mottar Prialt, eller at bivirkningene er for store, tar du det opp med legen din.

Før legen din gir deg Prialt, kan han/hun bestemme seg for sakte å slutte å gi deg opiatere (andre typer legemidler som brukes til å behandle smerter) i ryggmargen og i stedet erstatte dem med alternative smertestillende legemidler.

Dersom du mottar for mye Prialt

Hvis du får mer Prialt enn legen din hadde planlagt, kan du føle deg uvel med tegn som forvirring, talevansker, problemer med å finne ord, kraftig skjjelving, ørhet, kraftig tretthet, kvalme eller oppkast. Om dette skjer, må du ta kontakt med lege eller sykehus omgående.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Du må informere legen omgående dersom du merker disse alvorlige bivirkningene da du kan trenge akuttbehandling.

- Hjernehinnebetennelse (kan ramme opptil 1 av 100 mennesker) – er betennelse i hinnen som omgir hjernen og ryggmargen, vanligvis forårsaket av en infeksjon. Symptomer på hjernehinnebetennelse er hodepine, stiv nakke, lysskyhet, feber, oppkast, forvirring og døsighet.
- Kramper (kan ramme opptil 1 av 100 mennesker) – kramper (epileptiske anfall) er når en persons kropp rister raskt og ukontrollert. Ved et krampeanfall har personens muskler gjentatte sammentrekninger og avslapninger og personen kan miste bevisstheten.
- Selvmordstanker eller selvmordsforsøk (kan ramme opptil 1 av 100 mennesker).
- Rabdomyolyse (kan ramme opptil 1 av 100 mennesker) – er nedbrytning av muskelfibre som kan medføre nyreskade. Symptomer på rabdomyolyse er unormal urinfarge (brunfarget), redusert urinmengde, muskelsvakhet, muskelverk og muskelømhet.
- Koma (kan ramme opptil 1 av 100 mennesker) – en tilstand av bevisstløshet med vansker med å respondere eller våkne.
- Anafylaktisk reaksjon (frekvens kan ikke estimeres ut fra tilgjengelige data) – er en alvorlig allergisk reaksjon med symptomer som plutselig pipende utpust, pustevansker, brystsmerter, hevelse i øyelokk, ansikt eller lepper, utslett eller kløe (spesielt hvis det rammer hele kroppen).

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan ramme opptil flere enn 1 av 10 mennesker)

Forvirring, svimmelhet, uklart syn, hodepine, rask bevegelse av øynene frem og tilbake, tap av eller svekket hukommelse (glemsomhet), oppkast, kvalme, generell svakhet og døsighet.

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 mennesker)

Dårlig appetitt, angst eller forverret angst, hallusinasjoner, manglende evne til å sovne eller fortsette å sove, uro, desorientering, depresjon eller forverret depresjon, nervøsitet, humørsvingninger, endringer i mental status (unormale tanker, forvirring), paranoia, irritabilitet, forverret forvirring, lærevansker, hukommelses- eller tankeproblemer, fraværende eller svekkede reflekser, problemer med å uttrykke eller forstå ord, uklar tale, problemer med tale eller tap av taleevne, treghet, svekket balanse eller koordinasjon, sviende følelse, økt unormal følsomhet, redusert bevissthetsnivå (uten respons eller nesten bevisstløs), sedasjon, konsentrasjonsproblemer, problemer med luktesansen, forvrengt eller manglende smakssans, skjelving, prikking i lemmene, dobbeltsyn, synsforstyrrelser, lysintoleranse, tinnitus (øresus), svimmelhet, ørhet eller svimmelhet når en reiser seg, lavt blodtrykk, kortpustethet, munntørrehet, buksmerter, forverret kvalme, diaré, forstoppelse, svette, kløe, muskelsvakhet, muskelpasmer, muskelkramper, smerter i muskler eller ledd, problemer med vannlating eller smertefull vannlating, problemer med å starte eller kontrollere vannlating, nervøsitet, fall, smerter eller forsterket smerte, tretthet, kuldefølelse, hevelser i ansiktet, bena eller føttene, brystmerter, endringer i blodsammensetningen, mental svekkelse og vekttap.

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 mennesker)

Infeksjon i blodbanen, delirium (følelse av mental forvirring), psykotisk lidelse (unormale tanker og fornemmelser), tankeforstyrrelser, unormale drømmer, inkoherens (mangel på sammenheng), tap av bevissthet, sløvhet (manglende respons/vanskelig å vekke), slag, encefalopati (hjernesykdom), aggressivitet, unormal hjerterytme, pustevansker, fordøyelsesbesvær, utslett, muskelbetennelse, ryggmerter, muskelrykninger, nakkesmerter, akutt nyresvikt, unormal hjerteraktivitetsmåling (EKG), økt kroppstemperatur, problemer med å gå.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Prialt

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er påvist i 60 dager ved 37 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal preparatet overføres til infusjonspumpe omgående dersom det fortynnes. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold brukerens ansvar, og er vanligvis ikke lenger enn 24 timer ved 2°C – 8°C, med mindre fortynningen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Ikke bruk dette legemidlet hvis du oppdager misfarging eller uklarhet eller observerer partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Prialt

- Virkestoff er ziconotid.
- 1 ml oppløsning inneholder 25 mikrogram ziconotid (som acetat).
- 1 hetteglass á 20 ml inneholder 500 mikrogram ziconotid (som acetat).
- Andre innholdsstoffer er metinoin, natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre og natriumhydroksid.

Hvordan Prialt ser ut og innholdet i pakningen

Prialt er en infusjonsvæske (infusjon). Oppløsningen er klar og fargeløs. Prialt leveres i pakninger med ett hetteglass med 20 ml.

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Tyskland

Tilvirker:

HWI pharma services GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Esteve Pharmaceuticals, 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)

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering**

Prialt leveres som en klar, fargeløs oppløsning i hetteglass til engangsbruk. Det bør undersøkes visuelt for partikler og misfarging før administrasjon. Oppløsningen bør ikke brukes hvis den er misfarget eller uklar, eller dersom det observeres partikler.

Kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Hvis fortykning er nødvendig, må Prialt fortynnes aseptisk med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning uten konserveringsmidler før bruk. Konsentrasjonen til oppløsningen som brukes i infusjonspumpen må ikke være lavere enn 5 mikrogram/ml ziconotid i en ekstern pumpe og 25 mikrogram/ml i en intern pumpe.

Streng aseptisk fremgangsmåte må brukes under tilberedning og håndtering av infusjonsvæske, oppløsning og fylling av pumpen. Pasient og helsepersonell må ha kjennskap til håndtering av eksternt eller internt infusjonssystem og være klar over behovet for å beskytte mot infeksjon.

Spesifikke instruksjoner for bruk av pumpene må fås fra produsenten.

Prialt har vist seg å være kjemisk og fysisk kompatibelt med den implanterbare Synchromed-pumpen og den eksterne pumpen CADD-Micro ved konsentrasjonsnivåene angitt ovenfor. Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er påvist i 14 dager ved 37 °C i Synchromed-pumpen hvis pumpen ikke tidligere har vært eksponert for legemidlet. Første påfylling må derfor byttes ut etter 14 dager.

Prialt var stabilt i 60 dager ved 37 °C i Synchromed-pumpe som tidligere var eksponert for legemidlet. Stabilitet er påvist i 21 dager ved romtemperatur i pumpen CADD-Micro.

Tekniske data gis kun som informasjon og skal ikke begrense helsepersonellens valg. CE-merkede pumper tilsvarende pumpene Synchromed og CADD-Micro bør brukes til administrasjon av ziconotid.

Pumper som tidligere er brukt til administrasjon av andre legemidler, må først vaskes tre ganger med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (uten konserveringsmidler) før de fylles

med ziconotid. Innføring av luft i pumpebeholderen eller kassetten bør minimaliseres, da oksygen kan forringe ziconotid.

Før behandlingen starter, må en intern pumpe skylles tre ganger med 2 ml av oppløsningen ved 25 mikrogram/ml. Konsentrasjonen av Prialt i en ubrukt pumpe kan reduseres på grunn av adsorpsjonen til overflatene i enheten og/eller fortynning på grunn av restplassen i enheten. Derfor må beholderen, etter første gangs bruk av Prialt, tømmes og fylles igjen etter 14 dager. Deretter bør pumpen tømmes og fylles hver 60. dag.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Prialt 100 mikrogram/ml infusjonsvæske, oppløsning ziconotid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du mottar dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Prialt er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du mottar Prialt
3. Hvordan du bruker Prialt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Prialt
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Prialt er og hva det brukes mot

Prialt inneholder virkestoffet ziconotid, som tilhører legemiddelgruppen analgetika, eller smertestillende legemidler. Prialt brukes til behandling av sterke, langvarige smerter hos voksne som trenger smertestillende midler i form av intratekal injeksjon (injeksjon i hulrommet rundt ryggmargen og hjernen).

2. Hva du må vite før du mottar Prialt

Du skal ikke motta Prialt

- dersom du er allergisk overfor ziconotid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du behandles med legemidler mot kreft i hulrommet rundt ryggmargen.
- dersom du tidligere har hatt selvmordsforsøk eller selvmordstanker med ziconotid

Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter skal gjennomgå en nevropsykiatrisk evaluering før og etter oppstart av og under intratekal ziconotid og umiddelbart når tegn eller symptomer på depresjon oppstår.

Omsorgspersoner skal kontakte lege umiddelbart hvis pasienten opplever symptomer på potensielt livstruende bivirkninger.

Snakk med lege før du mottar Prialt

- følgene av langtidsbehandling med Prialt er på det nåværende tidspunkt usikre, og mulig skadelig påvirkning av ryggmargen er hittil ikke utelukket. Ved behov for langtidsbehandling kan det være nødvendig med oppfølging (slik legen din bestemmer).
- dersom du tilføres Prialt fra en pumpe utenfor kroppen, er det viktig at du daglig kontrollerer stedet der slangen kommer inn i kroppen, for tegn på infeksjon.
- dersom du ser tegn på infeksjon rundt slangen, som rødhet i huden, hevelser, smerter eller væsning, må du fortelle legen din om dette omgående og få infeksjonen behandlet.
- dersom du får ømhet i området rundt slangen uten tegn på infeksjon, bør du konsultere legen din så snart som mulig, da ømhet kan være et tidlig tegn på infeksjon.
- dersom du får Prialt via ekstern pumpe og deler av infusjonsslangene løsner, må du kontakte legen eller sykepleieren din omgående.

- dersom du har følgende symptomer: høy temperatur, hodepine, stiv nakke, tretthet, forvirring, kvalme, oppkast eller krampeanfallet, kan dette være tegn på hjernehinnebetennelse. Du må informere legen din omgående hvis du får noen av symptomene ovenfor.
- dersom du legger merke til negative endringer i måten du tenker på, humøret eller hukommelsen, må du informere legen din.
- dersom du får kjemoterapi, vennligst informer lege.
- du kan få økt nivå av et enzym som kalles kreatinkinase i blodet, og selv om dette vanligvis ikke gir noen symptomer eller problemer, vil legen din sannsynligvis måle dette nivået. I tillegg kan du av og til få muskelproblemer. I så tilfelle skal du informere legen din omgående, som kan velge å stoppe din Prialtbehandling.
- informer legen din omgående hvis du får noen av følgende symptomer etter at du har fått behandlingen: plutselig pipende utpust, pustevansker, brystmerter, hevelse i øyelokk, ansikt eller lepper, utslett eller kløe (spesielt hvis det rammer hele kroppen). Dette kan være tegn på en allergisk reaksjon.
- pasienter med sterke langtidssmerter har større risiko for selvmord og selvmordsforsøk enn befolkningen generelt. Prialt kan også forårsake eller forverre depresjon hos allerede utsatte personer. Hvis du opplever depresjon eller har opplevd depresjon tidligere skal du informere helsepersonellet om dette før du begynner å bruke Prialt. Dersom du opplever en forverring av depresjonen etter å ha begynt å bruke Prialt, eller har andre symptomer som påvirker humøret, gi beskjed til helsepersonellet.
- du kan bli døsig eller ikke være fullt oppmerksom på dine omgivelser mens du får behandlingen. Hvis dette skjer skal du omgående informere legen din, som kan velge å stoppe din Prialtbehandling.

Barn og ungdom

Prialt er ikke anbefalt til barn og ungdom.

Andre legemidler og Prialt

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler (for eksempel baklofen, som brukes til behandling av muskelspasticitet, klonidin, som brukes til behandling av høyt blodtrykk, bupivakain, som brukes som lokalbedøvelse, morfin som brukes mot smerter, propofol som brukes som lokalbedøvelse eller ethvert annet legemiddel som administreres med intratekal injeksjon (injeksjon inn i området rundt ryggmargen og hjernen)). Du kan føle deg døsig hvis du får Prialt sammen med visse andre legemidler som brukes til å behandle smerter.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Prialt er ikke anbefalt under graviditet og hos kvinner i fruktbar alder som ikke bruker prevensjon.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er rapportert at bruk av Prialt kan forårsake forvirring og døsighet. Be legen din om veiledning hvis du kjører bil eller bruker maskiner.

Prialt inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per maksimalt anbefalt intratekal dose (21,6 mikrogram per dag), det vil si i hovedsak «natriumfri».

3. Hvordan du bruker Prialt

Behandlingen med Prialt gis av lege som har erfaring i tilførsel av legemidler i hulrommet rundt ryggmargen og i bruk av interne og eksterne infusjonspumper.

Anbefalt startdose er høyst 2,4 mikrogram per dag. Legen din kan justere Prialtdosen svært langsomt i samsvar med hvor kraftige smertene dine er, ved å tilsette høyst 2,4 mikrogram/dag. Maksimal dose er

21,6 mikrogram/dag. Ved behandlingsstart kan legen din øke dosen hver dag, hver 1 til 2 dager eller sjeldnere. Om nødvendig kan dosen reduseres eller injeksjonen stanses hvis du får for store bivirkninger.

Prialt gis som en svært sakte kontinuerlig injeksjon i hulrommet rundt ryggmargen (intratekal bruk). Legemidlet tilføres kontinuerlig fra en pumpe som enten er implantert i bukveggen din, eller en ekstern pumpe i en holder som kan festes til beltet. Du kommer frem til hvilken pumpe som passer best for deg og når pumpen bør fylles på nytt, i samråd med legen din.

Smertelindring oppnås kanskje ved hjelp av en gradvis behandling ved å justere dosen av Prialt svært langsomt. Hvis du føler at du fremdeles har for mye smerter mens du mottar Prialt, eller at bivirkningene er for store, tar du det opp med legen din.

Før legen din gir deg Prialt, kan han/hun bestemme seg for sakte å slutte å gi deg opiatere (andre typer legemidler som brukes til å behandle smerter) i ryggmargen og i stedet erstatte dem med alternative smertestillende legemidler.

Dersom du mottar for mye Prialt

Hvis du får mer Prialt enn legen din hadde planlagt, kan du føle deg uvel med tegn som forvirring, talevansker, problemer med å finne ord, kraftig skjjelving, ørhet, kraftig tretthet, kvalme eller oppkast. Om dette skjer, må du ta kontakt med lege eller sykehus omgående.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Du må informere legen omgående dersom du merker disse alvorlige bivirkningene da du kan trenge akuttbehandling.

- Hjernehinnebetennelse (kan ramme opptil 1 av 100 mennesker) – er betennelse i hinnen som omgir hjernen og ryggmargen, vanligvis forårsaket av en infeksjon. Symptomer på hjernehinnebetennelse er hodepine, stiv nakke, lysskyhet, feber, oppkast, forvirring og døsighet.
- Kramper (kan ramme opptil 1 av 100 mennesker) – kramper (epileptiske anfall) er når en persons kropp rister raskt og ukontrollert. Ved et krampeanfall har personens muskler gjentatte sammentrekninger og avslapninger og personen kan miste bevisstheten.
- Selvmordstanker eller selvmordsforsøk (kan ramme opptil 1 av 100 mennesker).
- Rabdomyolyse (kan ramme opptil 1 av 100 mennesker) – er nedbrytning av muskelfibre som kan medføre nyreskade. Symptomer på rabdomyolyse er unormal urinfarge (brunfarget), redusert urinmengde, muskelsvakhet, muskelverk og muskelømheter.
- Koma (kan ramme opptil 1 av 100 mennesker) – en tilstand av bevisstløshet med vansker med å respondere eller våkne.
- Anafylaktisk reaksjon (frekvens kan ikke estimeres ut fra tilgjengelige data) – er en alvorlig allergisk reaksjon med symptomer som plutselig pipende utpust, pustevansker, brystmerter, hevelse i øyelokk, ansikt eller lepper, utslett eller kløe (spesielt hvis det rammer hele kroppen).

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan ramme opptil flere enn 1 av 10 mennesker)

Forvirring, svimmelhet, uklart syn, hodepine, rask bevegelse av øynene frem og tilbake, tap av eller svekket hukommelse (glemsomhet), oppkast, kvalme, generell svakhet og døsighet.

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 mennesker)

Dårlig appetitt, angst eller forverret angst, hallusinasjoner, manglende evne til å sovne eller fortsette å sove, uro, desorientering, depresjon eller forverret depresjon, nervøsitet, humørsvingninger, endringer i mental status (unormale tanker, forvirring), paranoia, irritabilitet, forverret forvirring, lærevansker, hukommelses- eller tankeproblemer, fraværende eller svekkede reflekser, problemer med å uttrykke eller forstå ord, uklar tale, problemer med tale eller tap av taleevne, tretthet, svekket balanse eller koordinasjon, sviende følelse, økt unormal følsomhet, redusert bevissthetsnivå (uten respons eller nesten bevisstløs), sedasjon, konsentrasjonsproblemer, problemer med luktesansen, forvrengt eller manglende smakssans, skjelving, prikking i lemmene, dobbeltsyn, synsforstyrrelser, lysintoleranse, tinnitus (øresus), svimmelhet, ørhet eller svimmelhet når en reiser seg, lavt blodtrykk, kortpustethet, munntørrehet, buksmerter, forverret kvalme, diaré, forstoppelse, svette, kløe, muskelsvakhet, muskelpasmer, muskelkramper, smerter i muskler eller ledd, problemer med vannlating eller smertefull vannlating, problemer med å starte eller kontrollere vannlating, nervøsitet, fall, smerter eller forsterket smerte, tretthet, kuldefølelse, hevelser i ansiktet, bena eller føttene, brystsmerter, endringer i blodsammensetningen, mental svekkelse og vekttap.

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 mennesker)

Infeksjon i blodbanen, delirium (følelse av mental forvirring), psykotisk lidelse (unormale tanker og fornemmelser), tankeforstyrrelser, unormale drømmer, inkoherens (mangel på sammenheng), tap av bevissthet, sløvhet (manglende respons/vanskelig å vekke), slag, encefalopati (hjernesykdom), aggressivitet, unormal hjerterytme, pustevansker, fordøyelsesbesvær, utslett, muskelbetennelse, ryggsmarter, muskelrykninger, nakkesmerter, akutt nyresvikt, unormal hjerteraktivitetsmåling (EKG), økt kroppstemperatur, problemer med å gå.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Prialt

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er påvist i 60 dager ved 37 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal preparatet overføres til infusjonspumpe omgående dersom det fortynnes. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold brukerens ansvar, og er vanligvis ikke lenger enn 24 timer ved 2°C – 8°C, med mindre fortynningen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Ikke bruk dette legemidlet hvis du oppdager misfarging eller uklarhet eller observerer partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Prialt

- Virkestoff er ziconotid.
- 1 ml oppløsning inneholder 100 mikrogram ziconotid (som acetat).
- Hvert 1 ml hetteglass inneholder 100 mikrogram, hvert 2 ml hetteglass inneholder 200 mikrogram, hvert 5 ml hetteglass inneholder 500 mikrogram.
- Andre innholdsstoffer (hjelpestoffer) er metinoin, natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre og natriumhydroksid.

Hvordan Prialt ser ut og innholdet i pakningen

Prialt er en infusjonsvæske (infusjon). Oppløsningen er klar og fargeløs. Prialt leveres i pakninger med ett enkelt hetteglass med enten 1 ml, 2 ml eller 5 ml. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Tyskland

Tilvirker:

HWI pharma services GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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)

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)

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

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)

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

Prialt leveres som en klar, fargeløs oppløsning i hetteglass til engangsbruk. Det bør undersøkes visuelt for partikler og misfarging før administrasjon. Oppløsningen bør ikke brukes hvis den er misfarget eller uklar, eller dersom det observeres partikler.

Kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Hvis fortynning er nødvendig, må Prialt fortynnes aseptisk med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning uten konserveringsmidler før bruk. Konsentrasjonen til oppløsningen som brukes i infusjonspumpen må ikke være lavere enn 5 mikrogram/ml ziconotid i en ekstern pumpe og 25 mikrogram/ml i en intern pumpe.

Streng aseptisk fremgangsmåte må brukes under tilberedning og håndtering av infusjonsvæske, oppløsning og fylling av pumpen. Pasient og helsepersonell må ha kjennskap til håndtering av eksternt eller internt infusjonssystem og være klar over behovet for å beskytte mot infeksjon.

Spesifikke instruksjoner for bruk av pumpene må fås fra produsenten.

Prialt har vist seg å være kjemisk og fysisk kompatibelt med den implanterbare Synchromed-pumpen og den eksterne pumpen CADD-Micro ved konsentrasjonsnivåene angitt ovenfor. Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er påvist i 14 dager ved 37 °C i Synchromed-pumpen hvis pumpen ikke tidligere har vært eksponert for legemidlet. Første påfylling må derfor byttes ut etter 14 dager.

Prialt var stabilt i 60 dager ved 37 °C i Synchromed-pumpe som tidligere var eksponert for legemidlet. Stabilitet er påvist i 21 dager ved romtemperatur i pumpen CADD-Micro.

Tekniske data gis kun som informasjon og skal ikke begrense helsepersonellets valg. CE-merkede pumper tilsvarende pumpene Synchromed og CADD-Micro bør brukes til administrasjon av ziconotid.

Pumper som tidligere er brukt til administrasjon av andre legemidler, må først vaskes tre ganger med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injeksjonsvæske, oppløsning (uten konserveringsmidler) før de fylles med ziconotid. Innføring av luft i pumpebeholderen eller kassetten bør minimaliseres, da oksygen kan forringe ziconotid.

Før behandlingen starter, må en intern Pumpe skylles tre ganger med 2 ml av oppløsningen ved 25 mikrogram/ml. Konsentrasjonen av Prialt i en ubrukt Pumpe kan reduseres på grunn av adsorpsjonen til overflatene i enheten og/eller fortynning på grunn av restplassen i enheten. Derfor må beholderen, etter første gangs bruk av Prialt, tømmes og fylles igjen etter 14 dager. Deretter bør pumpen tømmes og fylles hver 60. dag.