RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prialt 100 microgrammi/mL soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un mL di soluzione contiene 100 µg di ziconotide (acetato).

Ciascun flaconcino da 1 mL contiene 100 µg di ziconotide (acetato).

Ciascun flaconcino da 2 mL contiene 200 µg di ziconotide (acetato).

Ciascun flaconcino da 5 mL contiene 500 µg di ziconotide (acetato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione (infusione).

Soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prialt è indicato per il trattamento del dolore severo, cronico, negli adulti che richiedono analgesia intratecale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con ziconotide deve essere praticato soltanto da parte di medici esperti nella somministrazione di medicinali per via intratecale.

I pazienti devono essere sottoposti a una valutazione neuropsichiatrica prima, dopo l'inizio e durante il trattamento con ziconotide intratecale, e immediatamente alla comparsa di segni o sintomi depressivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.8 e 5.1).

Posologia

Inizio della somministrazione

La somministrazione di ziconotide deve essere iniziata a un dosaggio *non superiore a* 2,4 µg/die e adattata per ogni singolo paziente sulla base della risposta analgesica e delle reazioni avverse.

Titolazione della dose

Per ogni titolazione della dose, valutare i requisiti di dosaggio e regolare la portata della pompa di infusione per ottenere il nuovo dosaggio.

I pazienti possono essere titolati con incrementi di dose pari a ≤ 2,4 µg/die, fino a una dose massima di 21,6 µg/die. L'intervallo minimo tra gli incrementi delle dosi è di 24 ore; l'intervallo raccomandato, per ragioni di sicurezza, è di 48 ore o più.
La dose massima giornaliera è di 21,6 µg/die (0,9 µg/h).

La dose mediana alla risposta è di circa 6,0 µg/die e circa il 75% dei pazienti responsivi ha richiesto un dosaggio ≤ 9,6 µg/die nelle sperimentazioni cliniche controllate con placebo. Tuttavia, per limitare l'insorgenza di reazioni avverse gravi, le segnalazioni derivanti dalla pratica clinica indicano che i pazienti responsivi possono richiedere una dose giornaliera inferiore, di circa 3,0-4,5 µg/die o meno.

Aggiustare la dose di ziconotide intratecale in base alla gravità del dolore, alla risposta del paziente alla terapia e alla comparsa di reazioni avverse.

Gestione generale degli effetti indesiderati

In caso di necessità la dose può essere diminuita in qualsiasi misura (compresa la sospensione dell'infusione) per il trattamento delle reazioni avverse.

Indicazione per l'interruzione

Il trattamento deve essere interrotto in caso di efficacia assente o insufficiente, definita come una riduzione del dolore inferiore al 20% alla dose massima tollerata. Il rapporto beneficio/rischio deve essere sempre valutato dal medico su base individuale.

Alterata funzionalità renale

Non sono stati effettuati studi su pazienti con alterata funzionalità renale. Si deve usare cautela nel somministrare ziconotide a pazienti con alterata funzionalità renale.

Alterata funzionalità epatica

Non sono stati effettuati studi su pazienti con alterata funzionalità epatica. Si deve usare cautela nel somministrare ziconotide a pazienti con alterata funzionalità epatica.

Pazienti anziani con età ≥ 65 anni

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani. Tuttavia, occorre considerare che l'insufficienza renale e/o epatica è più frequente nei pazienti di età ≥ 65 anni.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ziconotide nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso intratecale.

Ziconotide deve essere somministrato sotto forma di infusione continua attraverso un catetere intratecale mediante una pompa meccanica d'infusione esterna o impiantata internamente, capace di erogare un volume di soluzione accurato. Poiché il rischio di meningite provocata da una cateterizzazione prolungata dello spazio intratecale è superiore con un sistema di infusione con catetere esterno, si raccomanda l'uso di sistemi interni per la somministrazione di ziconotide per tempi prolungati (vedere paragrafo 4.4). Un sistema con catetere esterno deve essere utilizzato soltanto nei casi in cui non sia possibile impiantare un sistema con catetere interno.

In caso di necessità di dosi piccole di ziconotide, ad esempio durante l'adattamento iniziale del dosaggio, prima dell'uso, il medicinale deve essere diluito con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per uso iniettabile priva di conservanti.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Associazione con la chemioterapia intratecale (vedere paragrafo 4.5).

Anamnesi positiva per psicosi con ziconotide.

Anamnesi positiva per tentativo di suicidio o idea suicida con ziconotide (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

Infezione nel sito di iniezione della microinfusione, diatesi emorragica non controllata e ostruzione del canale spinale che comprometta la circolazione del liquido cerebrospinale (LCS).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti devono essere sottoposti a una valutazione neuropsichiatrica prima, dopo l'inizio e durante il trattamento con ziconotide intratecale, e immediatamente alla comparsa di segni o sintomi depressivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8).
Coloro che si prendono cura dei pazienti devono contattare immediatamente un medico se il paziente presenta sintomi di eventi avversi potenzialmente fatali.

Uso a lungo termine
Sebbene ziconotide sia stato studiato mediante studi clinici in aperto d'efficacia e di sicurezza a lungo termine, non sono stati condotti studi controllati di durata superiore a 3 settimane (vedere paragrafo 5.1). Non si escludono possibili effetti tossici locali a carico del midollo spinale ed i dati preclinici a tale riguardo sono limitati (vedere paragrafo 5.3). Quindi è necessario essere prudenti in caso di trattamento a lungo termine.

Rischio di infezione
La somministrazione di medicinali per via intratecale comporta un rischio di infezioni potenzialmente gravi, come la meningite, che possono mettere in pericolo la vita del paziente. La meningite provocata dalla penetrazione di microrganismi nel punto d'ingresso del catetere o per contaminazione accidentale

del sistema di infusione, rappresenta una complicazione nota della somministrazione di medicinali per via intratecale, specialmente con sistemi esterni.

I pazienti ed i medici devono vigilare per i sintomi ed i segni tipici di meningite.

Il posizionamento intratecale ottimale della punta del catetere non è stato stabilito. Un posizionamento più in basso della punta del catetere, ad esempio a livello lombare, può ridurre l'incidenza di reazioni avverse di tipo neurologico legate a ziconotide. Perciò si deve valutare attentamente il posizionamento della punta del catetere in modo da consentire un accesso adeguato ai segmenti nocicettivi spinali, riducendo al minimo, le concentrazioni del medicinale a livello cerebrale.

Soltanto un piccolo numero di pazienti è stato sottoposto a chemioterapia sistemica e ziconotide per via intratecale. Si deve usare cautela nel somministrare ziconotide a pazienti sottoposti a chemioterapia sistemica (vedere paragrafo 4.5).

Aumento dei valori della creatin-chinasi
Aumenti dei valori della creatin-chinasi, generalmente asintomatici, sono comuni nei pazienti trattati con ziconotide intratecale. Un aumento progressivo della creatin-chinasi non è comune. Tuttavia, si raccomanda di monitorare i livelli della creatin-chinasi. In caso di un aumento progressivo, o di un aumento clinicamente significativo associato a caratteristiche cliniche di miopatia o rabdomiolisi, si deve considerare la sospensione di ziconotide.

Reazioni di ipersensibilità
Nelle sperimentazioni cliniche non sono state osservate reazioni di ipersensibilità, fra cui anafilassi, e l'immunogenicità di ziconotide somministrato per via intratecale appare bassa. Tuttavia, non si può escludere la possibilità di reazioni allergiche gravi e sono state ricevute segnalazioni spontanee di reazioni anafilattiche.

Reazioni avverse di tipo cognitivo e neuropsichiatrico
Reazioni avverse di tipo cognitivo e neuropsichiatrico, specialmente confusione, sono comuni nei pazienti trattati con ziconotide. Il deficit cognitivo compare tipicamente dopo varie settimane di trattamento. In pazienti trattati con ziconotide sono stati segnalati episodi di disturbi psichiatrici acuti, quali allucinazioni, reazioni paranoidi, atteggiamento ostile, aggressività, delirio, psicosi e reazioni maniacali. La dose di ziconotide deve essere diminuita o sospesa in caso di presenza di segni o sintomi di deficit cognitivo o di reazioni avverse di tipo psichiatrico, ma devono essere prese in considerazione anche altre cause contribuenti. Gli effetti di ziconotide a livello cognitivo sono tipicamente reversibili entro 1 – 4 settimane dalla sospensione del medicinale, ma in alcuni casi questi possono persistere. Si raccomanda di sottoporre i pazienti a una valutazione neuropsichiatrica prima e dopo l'inizio del trattamento con ziconotide intratecale.

Nei pazienti con dolore cronico severo esiste una più elevata incidenza di suicidi e di tentativi di suicidio rispetto alla popolazione generale. Ziconotide può provocare o peggiorare la depressione con rischio di suicidio nei pazienti predisposti. I pazienti con un'anamnesi positiva per eventi correlati al suicidio prima dell'inizio del trattamento sono notoriamente soggetti a un rischio maggiore di pensieri o comportamenti suicidi e devono essere attentamente monitorati durante il trattamento. È necessario raccomandare ai pazienti (e a chi se ne prende cura) di rivolgersi al medico qualora si manifestino segni di idea suicida o di comportamento suicida. Ai pazienti con una precedente anamnesi positiva per tentativo di suicidio con ziconotide non deve essere somministrato nuovamente ziconotide. Ziconotide è controindicato nei pazienti con un'anamnesi positiva per tentativo di suicidio o di idea suicida con ziconotide (vedere paragrafo 4.3).

Depressione del Sistema Nervoso Centrale (SNC)
Alcuni pazienti hanno presentato un abbassamento dei livelli di coscienza durante il trattamento con ziconotide. Abitualmente il paziente rimane cosciente e la respirazione non risulta depressa. L'episodio può autolimitarsi, tuttavia ziconotide deve essere sospeso fino alla cessazione dell'episodio stesso. In tali pazienti si sconsiglia la reintroduzione di ziconotide. Si deve anche considerare la sospensione di altri medicinali che deprimono il SNC somministrati contemporaneamente, poiché questi possono contribuire al livello ridotto di reattività.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi clinici specifici d'interazione tra ziconotide e altri medicinali. Tuttavia, le basse concentrazioni di ziconotide nel plasma, il metabolismo da parte di peptidasi ubiquitarie ed il legame relativamente basso alle proteine del plasma (vedere paragrafo 5.2) rendono improbabili interazioni di tipo metabolico o quelle del tipo di spiazzamento delle proteine del plasma tra ziconotide ed altri medicinali.

Non sono disponibili dati clinici sulle interazioni fra chemioterapia intratecale e la somministrazione di ziconotide intratecale. L'uso di ziconotide è controindicato in associazione con la chemioterapia intratecale (vedere paragrafo 4.3).

Soltanto un piccolo numero di pazienti è stato trattato con chemioterapia sistemica e ziconotide intratecale. Si deve usare cautela nel somministrare ziconotide a pazienti sottoposti a chemioterapia sistemica (vedere paragrafo 4.4).

Non si prevede che i medicinali che agiscono su peptidasi/proteasi specifiche possano avere qualche effetto sull'esposizione plasmatica a ziconotide. Sulla base di studi clinici molto limitati, né gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (quali benazepril, lisinopril e moexipril) né gli inibitori della proteasi dell'HIV (quali ritonavir, saquinavir, indinavir), hanno alcun effetto immediatamente evidente sull'esposizione del plasma a ziconotide.

Ziconotide non interagisce con i recettori degli oppiati. In caso di interruzione della somministrazione di oppiati in occasione dell'inizio della terapia con ziconotide, la loro sospensione deve essere graduale. Per i pazienti in cui viene sospesa la somministrazione di oppiati per via intratecale, l'infusione di oppiati per via intratecale deve essere diminuita gradualmente nell'arco di poche settimane, sostituendo il prodotto con una dose farmacologicamente equivalente di oppiati per via orale. L'aggiunta di ziconotide per via intratecale a dosi stabili di morfina intratecale (vedere paragrafo 5.1) è possibile ma richiede una particolare attenzione, in quanto nello Studio 202 è stata osservata una percentuale elevata di reazioni avverse neuropsichiatriche (confusione/difficoltà di concentrazione, reazioni paranoidi e allucinazioni, andatura anomala), alcuni di questi gravi, nonostante una bassa dose di ziconotide. Sono stati osservati anche vomito e anoressia, ed edema periferico quando veniva aggiunto ziconotide per via intratecale a morfina intratecale. L'aggiunta di morfina intratecale a dosi stabili di ziconotide per via intratecale è meglio tollerata (è stato riportato prurito) (vedere paragrafo 5.1).

È stato osservato un aumento dell'incidenza di sonnolenza nei pazienti dopo la contemporanea somministrazione di ziconotide con baclofene, clonidina, bupivacaina o propofol per via sistemica; pertanto, per il momento l'uso concomitante è sconsigliato.

Non sono disponibili dati sull'uso contemporaneo di agonisti parziali degli oppioidi (es. buprenorfina) con ziconotide.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di ziconotide in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Ziconotide non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se ziconotide/metaboliti siano escreti nel latte materno.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Prialt tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono stati condotti studi specifici con ziconotide nell'uomo per valutare gli effetti sulla fertilità. Uno studio sulla fertilità maschile e femminile nel ratto non ha evidenziato alcun effetto nei maschi, mentre nelle femmine sono state osservate riduzioni dei corpi lutei, dei siti di impianto e del numero di embrioni vivi (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Prialt altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Ziconotide può causare confusione, sonnolenza ed altre reazioni avverse di tipo neurologico, quindi i pazienti devono essere avvisati di non guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
La sicurezza di ziconotide somministrato sotto forma di infusione intratecale continua è stata valutata in più di 1400 pazienti che hanno partecipato a sperimentazioni cliniche sul dolore acuto e cronico. La durata del trattamento variava da un'infusione di un'ora di un bolo intratecale ad un uso continuo per oltre 6 anni. Il tempo medio di esposizione è stato di 43 giorni. Il dosaggio dell'infusione era compreso fra 0,03 e 912 μg/die con un dosaggio finale medio pari a 7,2 μg/die.

Nelle sperimentazioni cliniche, l'88% dei pazienti ha presentato reazioni avverse. Le reazioni avverse più comuni segnalate negli studi clinici a lungo termine sono state capogiro (42%), nausea (30%), nistagmo (23%), stato confusionale (25%), andatura anomala (16%), deficit della memoria (13%), offuscamento della vista (14%), mal di testa (12%), astenia (13%), vomito (11%) e sonnolenza (10%). La maggior parte delle reazioni avverse è stata di grado da lieve a moderato e si è risolta con il tempo.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Se non diversamente indicato, la tabella seguente mostra i tassi di incidenza delle reazioni avverse segnalate nelle sperimentazioni cliniche con ziconotide somministrato per via intratecale (esposizione sia a breve sia a lungo termine). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di frequenza.

Molto comune (≥ 1/10)
Comune (≥ 1/100, < 1/10)
Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)
Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Molto raro (< 1/10.000)
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**	**Non nota**
Infezioni ed infestazioni			sepsi, meningite	
Disturbi del sistema immunitario				reazione anafilattica[a]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		diminuzione dell'appetito, anoressia		
Disturbi psichiatrici	stato confusionale	ansia, allucinazioni uditive, insonnia, agitazione, disorientamento, allucinazioni, allucinazioni visive, depressione, paranoia, irritabilità, aggravamento di una depressione, nervosismo, alterazioni dell'emotività, alterazioni dello stato mentale, aggravamento dell'ansia e degli stati confusionali	delirio, disturbi psicotici, ideazioni suicidarie, tentativi di suicidio, blocco del pensiero, sogni anomali, aggressività	

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**	**Non nota**
Patologie del sistema nervoso	capogiro, nistagmo, deficit della memoria, cefalea, sonnolenza	disartria, amnesia, disgeusia, tremore, alterazione dell'equilibrio, atassia, afasia, sensazione di bruciore, sedazione, parestesie, ipoestesia, disturbi dell'attenzione, disturbi del linguaggio, areflessia, anomalie del coordinamento, vertigine posturale, disturbi cognitivi, iperestesia, iporeflessia, ageusia, depressione del livello di coscienza, disestesia, parosmia, deficit mentale	incoerenza, perdita di coscienza, coma, stupore, convulsioni, ictus, encefalopatia	
Patologie dell'occhio	offuscamento della vista	diplopia, disturbi visivi, fotofobia		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		vertigine, tinnito		
Patologie cardiache			fibrillazione atriale	
Patologie vascolari		ipotensione ortostatica, ipotensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		dispnea	disturbo respiratorio	
Patologie gastrointestinali	nausea, vomito	diarrea, secchezza delle fauci, stipsi, aggravamento della nausea, dolore all'addome superiore	dispepsia	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		prurito, aumentata sudorazione	rash cutaneo	
Patologie del sistema muscoloscheletrico		dolore agli arti, mialgia, spasmi muscolari, crampi	rabdomiolisi, miosite, mal di schiena, contrazioni	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
e del tessuto connettivo		muscolari, debolezza muscolare, artralgia, edema periferico,	muscolari, dolore al collo	
Patologie renali e urinarie		ritenzione urinaria, difficoltà della minzione, disuria, incontinenza urinaria	insufficienza renale acuta	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	andatura anomala, astenia	spossatezza, febbre, letargia, edema periferico, rigidità, cadute, dolore toracico, sensazione di freddo, dolori, stato di tensione nervosa, esacerbazione del dolore	difficoltà deambulatorie	
Esami diagnostici		aumento dei valori della creatin fosfochinasi nel sangue, diminuzione del peso corporeo	anomalie elettrocardiografiche, aumento dell'aminotransferasi-aspartato, della creatin fosfochinasi MM ematica e della temperatura corporea	

a. Da segnalazione spontanea

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Meningite

La somministrazione di medicinali per via intratecale comporta un rischio di infezioni potenzialmente gravi, come la meningite, che possono mettere in pericolo la vita del paziente. I pazienti ed i medici devono vigilare per rilevare i sintomi ed i segni tipici di meningite (vedere paragrafo 4.4).

Aumento dei valori della creatinfosfochinasi

Aumenti dei valori della creatinfosfochinasi sono stati generalmente asintomatici. Si raccomanda di monitorare i livelli della creatinfosfochinasi. In caso di un aumento progressivo o clinicamente significativo della creatinfosfochinasi, associato a caratteristiche cliniche di miopatia o rabdomiolisi, si deve considerare la sospensione di ziconotide (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni avverse a carico del SNC

Reazioni avverse di tipo cognitivo e neuropsichiatrico sono comuni nei pazienti trattati con ziconotide. Il deficit cognitivo compare tipicamente dopo varie settimane di trattamento. In pazienti trattati con ziconotide sono stati segnalati episodi di disturbi psichiatrici acuti, quali allucinazioni, reazioni paranoidi,

atteggiamento ostile, aggressività, delirio, psicosi e reazioni maniacali. La dose di ziconotide deve essere diminuita o sospesa se compaiono segni o sintomi di deficit cognitivo o reazioni avverse di tipo neuropsichiatrico, ma devono essere prese in considerazione anche altre cause concomitanti. Gli effetti di ziconotide a livello cognitivo sono tipicamente reversibili entro 1-4 settimane dalla sospensione del medicinale, ma in alcuni casi possono persistere.
I dati disponibili non escludono la possibilità di un aumento del rischio di suicidio durante l'uso di ziconotide. Prialt è controindicato nei pazienti con anamnesi positiva per tentativo di suicidio o idea suicida con ziconotide (vedere paragrafo 4.3). Si raccomanda di sottoporre i pazienti a una valutazione neuropsichiatrica prima e dopo l'inizio del trattamento con ziconotide intratecale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

In studi con infusione endovenosa, volontari maschi sani hanno ricevuto ziconotide in dosi fino a 70.000 µg/die ovvero una quantità di 3200 volte superiore alla dose quotidiana massima raccomandata per l'infusione intratecale. Ipotensione posturale è stata osservata in quasi tutti i soggetti che avevano ricevuto dosi elevate di ziconotide per via endovenosa.

La dose massima raccomandata da somministrare per via intratecale è pari a 21,6 µg/die. La dose massima prevista per ziconotide in somministrazione intratecale nelle sperimentazioni cliniche era pari a 912 µg/die dopo un adattamento del dosaggio verso l'alto in un arco di 7 giorni.

Sintomi
In uno studio clinico un paziente maschio ammalato di cancro ha ricevuto un sovradosaggio intratecale accidentale di ziconotide di 744 µg in un periodo di 24 ore (31 µg/ora) ed ha ripreso il trattamento al dosaggio previsto dopo aver presentato una diminuzione della Visual Analog Scale of Pain Intensity (VASPI) da 82 a 2,5 mm. In alcuni pazienti che avevano ricevuto una dose intratecale superiore alla dose massima raccomandata, è stato osservato un potenziamento degli effetti farmacologici, quali atassia, nistagmo, capogiro, stupore, depressione del livello di coscienza, spasmo muscolare, stato confusionale, sedazione, ipotensione, afasia, disturbi del linguaggio, nausea e vomito. Non vi è stata alcuna indicazione di depressione respiratoria. La maggior parte dei pazienti sotto osservazione si è ripresa entro 24 ore dopo la sospensione del medicinale.

Trattamento
Ai pazienti che hanno ricevuto un sovradosaggio del medicinale devono essere praticate le terapie mediche generali di supporto fino alla risoluzione degli effetti potenziati.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici, altri analgesici e antipiretici, codice ATC: N02BG08

Meccanismo d'azione

Ziconotide è un analogo sintetico di un ω-conopeptide, la MVIIA, trovato nel veleno prodotto dalla lumaca marina *Conus magus.* È un agente bloccante dei canali del calcio di tipo N (NCCB). Gli NCC regolano il rilascio dei neurotrasmettitori in specifiche popolazioni di neuroni responsabili dell'elaborazione del dolore a livello spinale. Legandosi a tali canali NCC neuronali, ziconotide inibisce la corrente del calcio voltaggio-sensibile negli afferenti nocicettivi primari che terminano negli strati superficiali del corno dorsale del midollo spinale. A sua volta, questo provoca l'inibizione del rilascio di neurotrasmettitori (compresa la sostanza P) e di conseguenza della trasmissione spinale del dolore.

Effetti farmacodinamici

Sebbene siano state osservate delle relazioni statisticamente significative ed una ragionevole correlazione fra esposizione del liquido cerebrospinale (LCS) (AUC, C_{max}) e risposta clinica dopo somministrazione del prodotto per via intratecale nell'arco di 1 ora, non sono state ancora identificate delle relazioni dose-concentrazione-risposta ben definite. Molti pazienti responsivi ottengono un'analgesia prossima al massimo entro poche ore dalla somministrazione di una dose appropriata. Tuttavia, in alcuni pazienti, gli effetti massimi possono essere ritardati. Dato il verificarsi sia di analgesia sia di reazioni avverse con lo stesso dosaggio, l'intervallo minimo raccomandato tra gli incrementi di dose è di 24 ore; l'intervallo raccomandato, per motivi di sicurezza, è di 48 ore o più. Se necessario, la dose può essere ridotta in qualsiasi misura (compresa la sospensione del medicinale) per il trattamento delle reazioni avverse.

Le reazioni avverse a carico del sistema nervoso centrale, specialmente capogiro, nausea e l'andatura irregolare sembrano essere correlate ad un'esposizione del LCS, sebbene una relazione definitiva non sia stata stabilita.

Durante l'infusione intratecale avviene una esposizione plasmatica modesta a causa delle basse velocità d'infusione raccomandate ed alla clearance plasmatica relativamente veloce (vedere paragrafo 5.2). Quindi, gli effetti farmacologici legati ad un'esposizione sistemica devono essere minimi.

La dose mediana alla risposta è di circa 6,0 μg/die e circa il 75% dei pazienti responsivi ha richiesto un dosaggio ≤ 9,6 μg/die nelle sperimentazioni cliniche controllate con placebo. Tuttavia, per limitare l'insorgenza di reazioni avverse gravi, le segnalazioni derivanti dalla pratica clinica indicano che i pazienti responsivi possono richiedere una dose giornaliera inferiore, di circa 3,0-4,5 μg/die o meno. Per limitare la manifestazione di reazioni avverse gravi, si raccomanda una dose iniziale ridotta e un lento intervallo di titolazione del dosaggio, tenendo sempre conto della ristretta finestra terapeutica. Si raccomanda una dose massima di 21,6 μg/die.
Tuttavia, nelle sperimentazioni cliniche, è stato osservato che i pazienti che tollerano dosi pari a 21,6 μg/die, dopo un lento adattamento del dosaggio in un periodo da 3 a 4 settimane, generalmente tollerano dosi più elevate fino a 48,0 μg/die.

Non esiste prova di sviluppo di una tolleranza farmacologica a ziconotide nei pazienti. Tuttavia, alla luce dei dati limitati, non si può escludere lo sviluppo di tolleranza. Se la dose di ziconotide necessaria aumenta continuamente senza che si ottenga alcun beneficio o alcun aumento nelle reazioni avverse, si deve considerare l'esame della pervietà del catetere intratecale.

Regimi posologici alternativi, inclusi l'inizio della somministrazione con dosi più basse di ziconotide e la somministrazione in bolo, sono stati esaminati in un numero limitato di studi disponibili in letteratura.

Gli studi sulla somministrazione in bolo suggeriscono la possibile utilità di tale modalità per individuare i pazienti che potrebbero trarre beneficio da un uso prolungato di ziconotide; tuttavia, la somministrazione in bolo può provocare un maggior numero di reazioni avverse rispetto alla somministrazione per infusione continua. Gli studi indicano che sono possibili metodi alternativi di somministrazione di ziconotide;

tuttavia, a causa del numero limitato di pazienti, i risultati non sono conclusivi e le prove attualmente disponibili sono insufficienti per esprimere raccomandazioni definitive in merito a tali regimi posologici alternativi.

Efficacia e sicurezza clinica
Sono stati condotte tre sperimentazioni cliniche controllate verso placebo con ziconotide intratecale.

Due studi di breve durata, 95-001 (dolore maligno) e 96-002 (dolore non maligno), condotti su 366 pazienti, dimostrano l'efficacia di ziconotide somministrato per via intratecale per il trattamento del dolore cronico di grado severo usando la variazione delle percentuali nella Visual Analog Scale of Pain Intensità (VASPI) come principale misura dell'efficacia. Tali studi sono stati di breve durata, 5 e 6 giorni rispettivamente, ed hanno fatto uso un più rapido aumento progressivo delle dosi e di dosi più elevate rispetto a quanto raccomandato nel paragrafo 4.2.

Risultati sull'efficacia emersi dallo studio 95-001 (dolore maligno e dolore non maligno, Staats et al. 2004)

	Trattamento assegnato all'inizio		
Parametro	**Ziconotide (n = 71)**	**Placebo (n = 40)**	**Valore P**
Punteggio medio iniziale VASPI in mm (SD)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	_
Punteggio medio VASPI al termine dell'adattamento iniziale del dosaggio in mm (SD)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	_
% miglioramento nel punteggio VASPI al termine dell'adattamento iniziale del dosaggio (SD)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Responder[a] n (%)	34 (47,9%)	7 (17,5%)	0,001
Dose iniziale di ziconotide	9,6 µg/die (0,4 µg/h)		
Frequenza di adattamento	ogni 12 h		
Dose iniziale modificata[b]	2,4 µg/die (0,1 µg/h) o meno		
Frequenza di adattamento modificata[b]	ogni 24 h fino alla dose max o all'analgesia		
Dose alla fine dell'adattamento del dosaggio (µg/h) Media Mediana Range	 0,91 0,60 0,074 - 9,36		

[a]Sono stati definiti come Responders i pazienti che 1) hanno presentato una diminuzione ≥ 30% nel punteggio VASPI rispetto al valore iniziale; 2) hanno ricevuto contemporaneamente analgesici oppioidi in misura stabile o ridotta; e 3) non hanno ricevuto oppiati di tipo diverso rispetto a prima dell'infusione, se trattati con oppiati.
[b]Le modifiche apportate al protocollo per ottenere una migliore tolleranza sono risultate necessarie a seguito dell'insorgenza di un elevato numero di effetti avversi neurologici associati a un'alta percentuale di interruzione del trattamento. Gli effetti avversi erano reversibili e la loro incidenza diminuiva al diminuire della dose iniziale e della frequenza di adattamento.

Durata dello studio: cinque giorni.
SD – Deviazione Standard.

Risultati sull'efficacia emersi dallo studio 96-002 (dolore non maligno; Wallace et al. 2006)

	Trattamento assegnato all'inizio		
Parametro	**Ziconotide (n = 169)[b]**	**Placebo (n = 86)**	**Valore P**
Punteggio medio iniziale VASPI in mm (SD)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	_
Punteggio medio VASPI al termine dell'adattamento iniziale del dosaggio in mm (SD)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	_
% miglioramento nel punteggio VASPI al termine dell'adattamento iniziale del dosaggio (SD)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Responder[a] n (%)	57 (33,7%)	11 (12,8%)	< 0,001
Dose iniziale di ziconotide	9,6 µg/die (0,4 µg/h)		
Frequenza di adattamento	ogni 24 h fino all'analgesia, alla dose max o alla comparsa di EA		
Tempo di adattamento (h) e dose (µg/h)	0-24 0,4 24-48 0,9 48-72 1,8 72-96 3,4 96-120 5,3 120-144 7,0		
Dose iniziale modificata[c]	2,4 µg/die (0,1 µg/h)		
Frequenza di adattamento modificata[c]	ogni 24 h fino alla dose max o all'analgesia		
Tempo di adattamento (h) e dose (µg/h) modificati[c]	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 alla fine dell'adattamento del dosaggio (µg/h) Media Mediana Range	1,02 0,50 0,019 - 9,60		

[a]Sono stati definiti come Responders i pazienti che 1) hanno presentato una diminuzione ≥ 30% nel punteggio VASPI rispetto al valore iniziale; 2) hanno ricevuto contemporaneamente analgesici oppioidi in misura stabile o ridotta; e 3) non hanno ricevuto oppiati di tipo diverso rispetto a prima dell'infusione, se trattati con oppiati.
[b]164 pazienti hanno fornito un punteggio VASPI per ziconotide alla fine dell'adattamento della dose.
[c]Le modifiche apportate al protocollo per ottenere una migliore tolleranza sono risultate necessarie a seguito dell'insorgenza di eventi avversi a dosaggi elevati.
Durata dello studio: sei giorni, con ulteriori 5 giorni di mantenimento in regime ambulatoriale nei responder a ziconotide.
SD – Deviazione Standard.

Le eziologie del dolore negli studi 95-001 (dolore maligno) e 96-002 (dolore non maligno) sono risultate varie e comprendevano dolore osseo (n = 38) principalmente dovuto a metastasi ossee (n = 34), mielopatia (n = 38), metà dei quali con lesioni al midollo osseo con paralisi (n = 19), neuropatia (n = 79), radicolopatia (n = 24), dolore spinale (n = 91) principalmente dovuto a fallimento chirurgico alla schiena (n = 82), ed altre cause (n = 82). Alcuni pazienti presentavano più di una causa di dolore. L'efficacia di ziconotide intratecale era evidente in tutti i gruppi di studio.

Lo studio 301 (n = 220) di durata più lunga (21 giorni), comprendeva un aumento del dosaggio più prudente e dosi più basse di ziconotide intratecale ed ha arruolato la popolazione di pazienti più refrattari nei tre studi. Tutti i pazienti dello studio 301 avevano fallito con la terapia intratecale con analgesici in associazione ed i loro medici ritenevano che il 97% di essi fosse refrattario ai trattamenti attualmente disponibili. La maggior parte di essi presentava dolore spinale (n = 134), principalmente per fallimento chirurgico alla schiena (n = 110); un numero minore presentava neuropatia (n = 36). Soltanto cinque soggetti presentava dolore maligno. L'endpoint principale era la percentuale di variazione nel punteggio VASPI. L'efficacia di ziconotide intratecale nello studio 301 era inferiore a quanto osservato nei due studi precedenti di breve durata. Anche la frequenza e la gravità delle reazioni avverse erano minori, principalmente come risultato di una dose iniziale più bassa pari a 2,4 µg/die (0,1 µg/h). L'adattamento della dose era consentito dopo un minimo di 24 ore e gli incrementi delle dosi erano limitati a 1,2-2,4 µg/die.

Risultati sull'efficacia emersi dallo studio 301 (dolore refrattario; Rauck et al. 2006)

	Trattamento assegnato all'inizio		
Parametro	**Ziconotide (n = 112)**	**Placebo (n = 108)**	**Valore P**
Punteggio medio iniziale VASPI in mm (SD)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Punteggio medio VASPI al termine dell'adattamento iniziale del dosaggio in mm (SD)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	_
% miglioramento nel punteggio VASPI al termine dell'adattamento iniziale del dosaggio (SD)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Responder[a] n (%)	18 (16,1%)	13 (12,0%)	0,390
Dose iniziale di ziconotide	2,4 µg/die (0,1 µg/h)		
Frequenza di adattamento	min. 24 h		
Dose di adattamento	limitata a 1,2-2,4 µg/die (0,05-0,10 µg/h)		

Dose alla fine dell'adattamento del dosaggio (µg/h)			
Media	0,29		
Mediana	0,25		
Range	0,0 - 0,80		

[a]Sono stati definiti come Responders i pazienti che 1) hanno presentato una diminuzione ≥ 30% nel punteggio VASPI rispetto al valore iniziale.
Durata dello studio: 21 giorni.
SD – Deviazione Standard

Esperienza post-marketing

Dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio, sono stati pubblicati dati reali per la gestione del dolore a lungo termine con ziconotide in monoterapia in <100 pazienti. Nei pazienti che hanno risposto alla sperimentazione iniziale (circa il 50% dei pazienti), l'uso sicuro ed efficace di ziconotide con una dose iniziale e una dose di titolazione basse e a intervalli di titolazione meno frequenti ha prodotto un sollievo dal dolore con un profilo di sicurezza migliore rispetto a una dose iniziale elevata e a una titolazione veloce.

Studi di associazione con morfina per via intratecale

Gli studi clinici 201 e 202 indicano che la associazione di ziconotide e morfina per via intratecale potrebbe ridurre efficacemente il dolore e diminuire l'uso di oppioidi per via sistemica per un periodo di tempo prolungato per i pazienti il cui dolore veniva controllato in maniera inadeguata con la propria dose massima tollerata di ziconotide per via intratecale (mediana 8,7 µg/die, media 25,7 µg/die – studio 201) o con la sola morfina per via intratecale (studio 202). Con l'aggiunta di ziconotide per via intratecale a dosi stabili di morfina intratecale, come pure con l'inizio della monoterapia con ziconotide per via intratecale, potrebbe verificarsi la comparsa di reazioni avverse psicotiche (es., allucinazioni, reazioni paranoidi) o potrebbe rendersi necessaria la sospensione del trattamento a causa di un peggioramento delle reazioni avverse (vedere paragrafo 4.5).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di ziconotide nel liquido cerebrospinale è stato studiato dopo un'infusione intratecale di 1 ora di 1 - 10 µg di ziconotide in pazienti con dolore cronico. È stata anche studiata la farmacocinetica plasmatica dopo dosi (0,3 – 10 µg/kg/24 h) somministrate per via endovenosa. I dati farmacocinetici dopo somministrazione intratecale ed endovenosa del medicinale sono riassunti di seguito.

Farmacocinetica di Ziconotide nel LCS e nel Plasma [media ± DS (mediana)]

Modalità di somministrazione	**Substrato liquido**	**Numero di pazienti**	**CL (mL/min)**	**Vd (mL)**	**$t_{½}$ (h)**
Intratecale	LCS	23	0,38 ± 0.56 (0.26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
Endovenosa	Plasma	21	270 ± 44 (260)	30460 ± 6366 (29320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

CL = clearance; Vd = volume di distribuzione; t½ = emivita

Assorbimento

Dopo la somministrazione intratecale di 1 ora (1 – 10 μg), i valori sia dell'esposizione complessiva (AUC; range: 83,6 – 608 ng/h/mL) sia dell'esposizione massima (C_{max}; range: 16,4 - 132 ng/mL) sono risultati variabili e dose-dipendenti, ma sono apparsi proporzionali alla dose soltanto in misura approssimata. Le concentrazioni plasmatiche dopo infusione intratecale continua (≥ 48 h) (≤ 21,6 μg/die) appaiono relativamente basse e tipicamente irrilevabili (ovvero circa l'80% dei campioni plasmatici raccolti dai pazienti con dolore non contiene alcun medicinale in misura quantificabile; < 0,04 ng/mL). Non è stato osservato alcun accumulo di ziconotide nel plasma dopo somministrazione intratecale per periodi lunghi (fino a 9 mesi).

Distribuzione

La mediana del volume di distribuzione di ziconotide per il LCS (Vd: 99 mL) è compresa fra il volume del LCS del midollo spinale (circa 75 mL) ed il volume complessivo del LCS (circa 130 mL). Ziconotide sembra distribuirsi principalmente all'interno del LCS fino al suo passaggio nella circolazione sistemica. Una volta raggiunta la circolazione sistemica, ziconotide sembra distribuirsi più ampiamente, sulla base di un volume di distribuzione plasmatico di circa 30 L e si lega (non specificamente) alle proteine plasmatiche umane soltanto per il 53%.

Biotrasformazione

Ziconotide è un peptide che consiste di 25 amminoacidi naturali con configurazione L e non sembra essere metabolizzato in misura apprezzabile nel LCS. Dopo il suo passaggio nella circolazione sistemica, si prevede che ziconotide vada in primo luogo incontro a taglio proteolitico ad opera di varie peptidasi/proteasi ubiquitarie presenti nella maggior parte degli organi (come reni, fegato, polmoni, muscoli etc.), e che venga degradato a frammenti di peptidi ed ai singoli amminoacidi liberi di cui esso è costituito. Si presume che gli amminoacidi liberi prodotti vengano raccolti da particolari sistemi cellulari e che vadano incontro ad un normale metabolismo intermedio oppure che vengano utilizzati come substrato per processi di biosintesi costitutiva. A causa dell'ampia distribuzione di tali peptidasi, non si prevede che un'insufficienza renale o epatica possa pregiudicare la clearance sistemica di ziconotide. L'attività biologica dei vari prodotti della degradazione proteolitica attesi non è stata valutata. È improbabile che i prodotti di degradazione di ziconotide potranno avere un'attività biologica significativa, poiché è stato osservato che alcuni peptidi che sono costituiti da singole strutture ad ansa del peptide possiedono affinità di legame per i canali del calcio voltaggio-sensibili di tipo N che sono di gran lunga inferiori a quello del composto d'origine (ziconotide).

Eliminazione

La CL media di ziconotide (0,38 mL/min) si avvicina ai valori del turnover per il LCS dell'uomo adulto (0,3 – 0,4 mL/min). Quindi, ziconotide sembra essere eliminato principalmente dal LCS ($t_{½}$ media= 4,6 h) per flusso del LCS dal SNC attraverso i villi dell'aracnoide con successivo passaggio nella circolazione sistemica. Dopo somministrazione intratecale, si possono osservare concentrazioni molto basse di ziconotide nel circolo plasmatico, sia per la bassa velocità d'infusione intratecale stessa, sia per la clearance plasmatica relativamente rapida. L'emivita media d'eliminazione plasmatica ($t_{½}$) è di 1,3 h. Ziconotide è un peptide di peso molecolare relativamente modesto (PM = 2639) ed è filtrato dai glomeruli renali, ma dopo infusione endovenosa soltanto quantità minime di ziconotide (< 1%) vengono recuperate nelle urine dell'uomo. Questo è dovuto al fatto che quasi tutta la sostanza attiva filtrata subisce un rapido processo di endocitosi e viene infine reimmessa nella circolazione sistemica.

Insufficienza renale ed epatica

Non sono stati condotti studi formali per valutare l'impatto di una disfunzione renale o epatica; tuttavia, poiché le peptidasi sono presenti in vari organi, non si prevede che una disfunzione renale o epatica possa avere un effetto significativo ai fini dell'esposizione sistemica di ziconotide.

Altre popolazioni speciali
Sebbene siano disponibili soltanto dati limitati, non risulta alcun effetto evidente legato a razza, altezza, peso, sesso o età per quanto riguarda l'esposizione del LCS a ziconotide dopo somministrazione intratecale del medicinale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

In studi con infusione intratecale continua a ratti e cani, gli effetti sul comportamento sono stati osservati con dosi ≥ 8-volte la massima dose clinica raccomandata per infusione intratecale pari a 21,6 μg/die (su base mg/kg). Tali effetti sono stati definiti dalle azioni farmacologiche potenziate di ziconotide e non dalle lesioni neurotossiche o dalla tossicità su organi bersaglio. Le osservazioni comprendono effetti neurologici transitori e reversibili rappresentati da tremori, movimenti non coordinati ed iper- e ipoattività.

Le conseguenze a lungo termine per la funzione neuronale di un blocco continuo dei canali per il calcio di tipo N non sono state dimostrate negli animali da esperimento. Non sono state studiate le alterazioni nella trasmissione neurologica negli animali da esperimento. Ziconotide non ha indotto mutazione genica nei batteri e non è risultato genotossico. Non sono stati condotti studi cronici su animali per valutare il potenziale carcinogenico di ziconotide. Tuttavia, ziconotide non ha indotto trasformazione cellulare nel saggio *in vitro* con cellule di embrione di hamster siriano (SHE) e non ha fatto aumentare la proliferazione cellulare (formazione di lesione pre-cancerosa) o l'apoptosi dopo esposizione intratecale subcronica nei cani.

In studi sulla fertilità condotti con ratti non è stato osservato alcun effetto nei maschi mentre nelle femmine è stata osservata una diminuzione nel numero dei corpi lutei, dei siti d'impianto e degli embrioni vivi. Non è stato osservato alcun effetto indesiderato sulla riproduzione nelle femmine e sullo sviluppo post-natale nei ratti dopo esposizione generale fino a 2300 volte la dose massima raccomandata per la somministrazione intratecale all'uomo.

Ziconotide non è risultato teratogeno nei ratti e nei conigli con esposizioni < 100 volte ai livelli plasmatici umani.

Tali risultati non sono indicativi di un rischio significativo per l'uomo a causa dell'esposizione sistemica relativamente elevata necessaria per ottenere i suddetti effetti nei ratti e nei conigli.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Metionina
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico (aggiustatore pH)
Sodio idrossido (aggiustatore pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

4 anni

Periodo di validità in uso (medicinale diluito)
È stata dimostrata la stabilità chimica e fisica durante l'uso per 60 giorni ad una temperatura di 37°C.

Da un punto di vista microbiologico, in caso di diluizione del medicinale, questo deve essere trasferito immediatamente nella pompa per infusione. Nel caso che il medicinale non venga utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a temperatura di 2°C – 8°C, a meno che la diluizione non sia stata realizzata in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare. Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro Tipo I con tappi di gomma butilica ricoperti di polimero fluorinato.

Ciascun flaconcino contiene 1, 2 o 5 mL di soluzione per infusione.

Un flaconcino per confezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

In caso di necessità di diluizione, prima dell'uso Prialt deve essere diluito asetticamente con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per uso iniettabile priva di conservanti. La concentrazione della soluzione utilizzata nella pompa per infusione non deve essere inferiore a 5 µg/mL di ziconotide per una pompa esterna ed a 25 µg/mL per una pompa interna.

Durante la preparazione e la manipolazione della soluzione per infusione e per il caricamento della pompa devono essere osservate rigide procedure asettiche. Il paziente e gli operatori sanitari devono avere esperienza con il sistema di infusione esterna o interna e devono essere consapevoli della necessità di cautelarsi contro le infezioni.

Le istruzioni specifiche per l'uso delle pompe devono essere ottenute dal produttore delle pompe.

Prialt ha dimostrato di essere chimicamente e fisicamente compatibile con la pompa impiantabile Synchromed e la pompa esterna CADD-Micro pump con i livelli di concentrazione indicati sopra. È stata

dimostrata la stabilità chimica e fisica durante l'uso per 14 giorni alla temperatura di 37 ºC nella pompa Synchromed quando questa non è stata preventivamente esposta al medicinale. Dopo 14 giorni si deve eseguire una nuova ricarica della pompa.

Prialt è rimasto stabile per 60 giorni a 37 °C nella pompa Synchromed precedentemente esposta al medicinale. È stata dimostrata la stabilità del prodotto per 21 giorni a temperatura ambiente nella pompa CADD-Micro pump.

I dati tecnici vengono forniti solo a titolo informativo e non devono limitare la scelta da parte degli operatori sanitari. Per somministrare Prialt devono essere usate pompe marcate CE equivalenti alle pompe Synchromed e CADD-Micro pump.

Le pompe usate precedentemente per somministrare altri medicinali devono essere lavate tre volte con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per uso iniettabile (senza conservanti) prima di essere riempite con Prialt. L'introduzione di aria nel serbatoio o nella cartuccia della pompa deve essere ridotta al minimo, poiché l'aria può degradare lo ziconotide.

Prima di iniziare la terapia, una pompa interna dev'essere lavata tre volte con 2 mL di Prialt alla concentrazione di 25 µg/mL. La concentrazione di Prialt in una pompa mai utilizzata può essere ridotta a causa dell'assorbimento sulle superfici del dispositivo, e/o della diluizione ad opera dello spazio residuale del dispositivo. Per questo, dopo il primo uso di Prialt, il serbatoio dev'essere svuotato e riempito nuovamente dopo 14 giorni. Successivamente la pompa dev'essere svuotata e ricaricata ogni 60 giorni.

Prima della somministrazione, Prialt dev'essere ispezionato visivamente per particelle sospese e alterazione del colore. La soluzione non deve essere usata in caso di alterazione del colore o se risulta opaca o nel caso che siano visibili particelle sospese.

Soltanto per uso singolo. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/302/001 – 1 mL soluzione per infusione.
EU/1/04/302/002 – 2 mL soluzione per infusione.
EU/1/04/302/003 – 5 mL soluzione per infusione.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 febbraio 2005
Data del rinnovo più recente: 18 settembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

08/2022

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

Confezione	Numero di identificazione nazionale	Classe	Classificazione ai fini della fornitura	Prezzo al pubblico (IVA inclusa)*	Prezzo ex factory (IVA esclusa)*
Prialt 100 microgrammi/mL soluzione per infusione – 1 flaconcino da 1 ml	037310012/E	H	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)	616,18 €	373,35 €
Prialt 100 microgrammi/mL soluzione per infusione - 1 flaconcino da 5 ml	037310036/E	H	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)	3.080,91 €	1.866,75 €

*Prezzi NON al netto delle riduzioni di legge