

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prialt 25 microgramas/ml solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de solução contém 25 µg de ziconotida (sob a forma de acetato).

Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 500 µg de ziconotida (sob a forma de acetato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão (perfusão).

Solução transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A ziconotida está indicada para o tratamento de dor crónica e intensa em adultos que necessitam de analgesia intratecal (IT).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com ziconotida só deve ser efetuado por médicos com experiência na administração de medicamentos por via intratecal (IT).

Posologia

Adultos (incluindo idosos ≥ 65 anos de idade)

A dosagem de ziconotida deve ser iniciada com 2,4 µg/dia e titulada individualmente de acordo com a resposta do doente ao analgésico e as suas reações adversas. Os doentes devem ser titulados em incrementos de dose $\leq 2,4$ µg/dia, até uma dose máxima de 21,6 µg/dia. O intervalo mínimo entre os aumentos de dose é de 24 horas: o intervalo recomendado, por razões de segurança, é de 48 horas ou mais. Se for necessário, a dose pode ser reduzida em qualquer quantidade (incluindo parar a perfusão) para controlo das reações adversas. Aproximadamente 75% dos doentes que respondem satisfatoriamente ao tratamento necessitam de uma dose $\leq 9,6$ µg/dia.

Insuficiência renal

Não foram realizados estudos em doentes com insuficiência renal. A ziconotida deve ser administrada com precaução a doentes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática

Não foram realizados estudos em doentes com insuficiência hepática. A ziconotida deve ser administrada com precaução a doentes com insuficiência hepática.

População pediátrica

A segurança e eficácia de ziconotida em crianças com 0 a 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via intratecal.

A ziconotida deve ser administrada como uma perfusão contínua através de um cateter intratecal, utilizando uma bomba de perfusão mecânica implantada externa ou internamente, capaz de debitar um volume de perfusão exato. Como o risco de meningite secundária à cateterização prolongada do espaço intratecal é maior com um sistema de perfusão de cateter externo, recomendam-se os sistemas internos para administrar a ziconotida durante períodos prolongados (ver secção 4.4). Um sistema de cateter externo só deve ser utilizado quando não é possível implantar um sistema interno.

Quando forem necessárias doses pequenas de ziconotida, por exemplo, quando se inicia a titulação, a ziconotida deve ser diluída antes de ser utilizada com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), isenta de conservantes.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Combinação com quimioterapia IT (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Utilização prolongada

Embora a ziconotida tenha sido estudada em ensaios clínicos de segurança e eficácia de etiqueta aberta de longo prazo, não foram efetuados estudos controlados com uma duração superior a 3 semanas (ver secção 5.1). Não foram excluídos possíveis efeitos tóxicos locais de longo prazo na espinal medula e os dados pré-clínicos a este respeito são limitados (ver secção 5.3). Por conseguinte, é necessário ter precaução durante o tratamento de longo prazo.

Risco de infeção

A administração de medicamentos por via intratecal (IT) acarreta o risco de infeções potencialmente graves como, por exemplo, meningite, que podem ser fatais. A meningite provocada pela entrada de organismos através do trajeto do cateter ou por contaminação inadvertida do sistema de perfusão é uma complicação conhecida da administração de medicamentos intratecais, especialmente com sistemas externos.

Os doentes e os médicos devem estar atentos aos sintomas e sinais típicos de meningite.

A colocação intratecal ideal da ponta do cateter não foi estabelecida. A colocação da ponta do cateter num local mais baixo, por exemplo, ao nível lombar, pode reduzir a incidência de reações adversas neurológicas relacionadas com a ziconotida. Por conseguinte, a colocação da ponta do cateter deve ser cuidadosamente considerada para permitir o acesso adequado a segmentos nociceptivos medulares minimizando ao mesmo tempo concentrações do medicamento a níveis cerebrais.

Apenas um pequeno número de doentes fez quimioterapia sistémica e ziconotida IT. A ziconotida deve ser administrada com precaução a doentes que estejam a fazer quimioterapia sistémica (ver secção 4.5).

Aumentos da creatina-cinase

Os aumentos da creatina-cinase, que normalmente são assintomáticos, são frequentes entre os doentes a fazer ziconotida intratecal. O aumento progressivo da creatina-cinase é pouco frequente. Contudo, recomenda-se o controlo da creatina-cinase. No caso de aumento progressivo, ou de aumento clinicamente significativo associado a aspetos clínicos de miopatia ou rabdomiólise, deverá considerar-se a interrupção da administração de ziconotida.

Reações de hipersensibilidade

Durante os ensaios clínicos não foram observadas reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, e a imunogenicidade da ziconotida administrada por via IT parece ser baixa. Contudo, não se pode excluir o potencial de reações alérgicas graves, tendo sido recebidas notificações espontâneas de reações anafiláticas.

Reações adversas cognitivas e neuropsiquiátricas

As reações adversas cognitivas e neuropsiquiátricas, especialmente a confusão, são frequentes em doentes tratados com ziconotida. A diminuição cognitiva manifesta-se tipicamente após várias semanas de tratamento. Em doentes tratados com ziconotida foram referidos episódios de perturbações psiquiátricas agudas como, por exemplo, alucinações, reações paranoides, hostilidade, agressividade, delírio, psicose e reações maníacas. A dose de ziconotida deve ser reduzida ou interrompida se surgirem sinais ou sintomas de diminuição cognitiva ou de reações adversas neuropsiquiátricas, devendo ser igualmente consideradas outras causas que contribuam para as mesmas. Os efeitos cognitivos da ziconotida são tipicamente reversíveis no período de 1 a 4 semanas após a interrupção do medicamento, embora nalguns casos possam persistir. Recomenda-se que os doentes sejam submetidos a uma avaliação neuropsiquiátrica antes e após iniciarem ziconotida intratecal.

Em doentes com dor crónica intensa existe uma maior incidência de suicídio e de tentativas de suicídio do que na população em geral. A ziconotida pode causar ou agravar a depressão com o risco de suicídio em doentes suscetíveis.

Depressão do Sistema Nervoso Central (SNC)

Alguns doentes apresentaram níveis reduzidos de consciência enquanto estavam a utilizar ziconotida. Normalmente o doente permanece consciente e a respiração não é reduzida. O episódio pode ser autolimitado, mas a ziconotida deve ser interrompida até o episódio estar resolvido. Não se recomenda a reintrodução de ziconotida nestes doentes. A retirada de medicamentos depressores do SNC concomitantes deve ser igualmente considerada uma vez que estes podem contribuir para o nível reduzido de estimulação.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos clínicos específicos de interação medicamentosa com ziconotida. No entanto, as baixas concentrações plasmáticas da ziconotida, o metabolismo por peptidases ubíquas e a ligação relativamente baixa às proteínas plasmáticas (ver secção 5.2) tornam pouco prováveis as interações metabólicas ou as interações do tipo de deslocação de proteínas plasmáticas entre a ziconotida e outros medicamentos.

Não existem dados clínicos disponíveis sobre a interação entre a quimioterapia IT e a ziconotida IT. A ziconotida está contraindicada em combinação com quimioterapia IT (ver secção 4.3).

Apenas um pequeno número de doentes fez quimioterapia sistémica e ziconotida IT. A ziconotida deve ser administrada com precaução a doentes que estejam a fazer quimioterapia sistémica (ver secção 4.4).

Não é de prever que os medicamentos que afetam peptidases/proteases específicas tenham impacto sobre a exposição plasmática da ziconotida. Com base em investigações clínicas muito limitadas, tanto os inibidores da enzima conversora da angiotensina (por exemplo, benazepril, lisinopril e moexipril)

como os inibidores de proteases do VIH (por exemplo, ritonavir, saquinavir, indinavir) não têm efeito imediatamente aparente na exposição plasmática da ziconotida.

A ziconotida não interage com recetores de opiáceos. Se se interromperem os opiáceos quando se iniciar a terapêutica com ziconotida, a retirada dos opiáceos deve ser gradual. Para os doentes que vão ser retirados dos opiáceos IT, a dose de perfusão de opiáceos IT deve ser gradualmente reduzida ao longo de algumas semanas e substituída por uma dose farmacologicamente equivalente de opiáceos orais. É possível adicionar ziconotida IT a doses estáveis de morfina IT (ver secção 5.1), mas é necessária uma atenção especial, visto ter sido observada uma elevada taxa de reações adversas neuropsiquiátricas (confusão/pensamentos anómalos, reações paranoides e alucinações, e marcha anormal), alguns dos quais graves, no estudo 202 apesar de uma dose baixa de ziconotida. Foram igualmente observados vômitos e anorexia bem como edema periférico quando a ziconotida IT foi adicionada à morfina IT. A adição de morfina IT a doses estáveis de ziconotida IT é melhor tolerada (foi reportado prurido) (ver secção 5.1).

Observou-se um aumento da incidência de sonolência quando a ziconotida é administrada concomitantemente com baclofeno, clonidina, bupivacaína ou propofol sistémicos. Portanto, de momento, não é encorajada a sua utilização simultânea.

Não existem dados disponíveis relativos à utilização concomitante de agonistas opióides parciais (por exemplo, buprenorfina) com ziconotida.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de ziconotida em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A ziconotida não é recomendada durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se ziconotida/metabolitos são excretados no leite humano.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Prialt tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não foram realizados estudos específicos com ziconotida no ser humano para avaliar os efeitos sobre a fertilidade. Num estudo sobre a fertilidade masculina e feminina em ratos, não se observaram efeitos em machos, enquanto que se observaram diminuições de corpos amarelos, de locais de implantação e do número de embriões vivos nas fêmeas (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da ziconotida sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados.

A ziconotida pode causar confusão, sonolência e outras reações adversas neurológicas, pelo que os doentes devem ser aconselhados a não conduzirem nem utilizarem máquinas caso sejam afetados.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança da ziconotida administrada como uma perfusão intratecal contínua foi avaliada em mais de 1400 doentes a participarem em ensaios clínicos de dor aguda e crónica. A duração do tratamento variou de uma perfusão em bólus de uma hora à utilização contínua durante mais de 6 anos. O tempo de exposição mediano foi 43 dias. A velocidade de perfusão da dose variou de 0,03 a 912 µg/dia, com uma taxa da dose final de 7,2 µg/dia em mediana.

Nos ensaios clínicos, 88% dos doentes manifestaram reações adversas. As reações adversas mais frequentes referidas nos ensaios clínicos prolongados foram tonturas (42%), náuseas (30%), nistagmo (23%), estado confuso (25%), marcha anormal (16%), diminuição da memória (13%), visão desfocada (14%), cefaleia (12%), astenia (13%), vómitos (11%) e sonolência (10%). A maioria das reações adversas foram de gravidade ligeira a moderada e resolveram-se ao fim de algum tempo.

Lista tabulada de reações adversas

A menos que de outro modo indicado, a tabela mostra as taxas de incidência de reações adversas referidas nos ensaios clínicos intratecais com ziconotida (exposição curta e prolongada). Os efeitos indesejáveis são apresentados em cada grupo de frequência por ordem decrescente de frequência.

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Muito raras ($< 1/10.000$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Infeções e infestações			sépsis, meningite	
Doenças do sistema imunitário				Reação anafilática ^a
Doenças do metabolismo e da nutrição		diminuição de apetite, anorexia		
Perturbações do foro psiquiátrico	estado confuso	ansiedade, alucinações auditivas, insónia, agitação, desorientação, alucinações , alucinações visuais, depressão, paranoia, irritabilidade, depressão agravada, nervosismo , instabilidade,	delírio, distúrbio psicótico, ideação suicida, tentativa de suicídio, pensamento bloqueado, sonhos anormais, agressividade	

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
		alterações do estado mental, ansiedade agravada, confusão agravada		
Doenças do sistema nervoso	tonturas, nistagmo, diminuição da memória, cefaleia, sonolência	disartria, amnésia, disgeusia, tremor, diminuição do equilíbrio, ataxia, afasia, sensação de ardor, sedação, parestesia, hipoestesia, perturbações da atenção, perturbações da fala, arreflexia, coordenação anormal, tonturas posturais, perturbação cognitiva, hiperestesia, hiporreflexia, ageusia, nível reduzido de consciência, disestesia, parosmia, prostração mental	incoerência, perda de consciência, coma, estupor, convulsões, acidente vascular cerebral, encefalopatia	
Afeções oculares	visão desfocada	diplopia, perturbação visual, fotofobia		
Afeções do ouvido e do labirinto		vertigens, acufeno		
Cardiopatias			fibrilhação auricular	
Vasculopatias		hipotensão ortostática, hipotensão		

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		dispneia	insuficiência respiratória	
Doenças gastrointestinais	náuseas, vômitos	diarreia, boca seca, obstipação, náuseas agravadas, dor na parte superior do abdômen	dispepsia	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		prurido, aumento da transpiração	erupção cutânea	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		dor nos membros, mialgia, espasmos musculares, câibras musculares, fraqueza muscular, artralgia, edema periférico	rabdomiólise, miosite, dor dorsal, contração espasmódica muscular, dor no pescoço	
Doenças renais e urinárias		retenção urinária, hesitação urinária, disúria, incontinência urinária	insuficiência renal aguda	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	marcha anormal, astenia	fadiga, pirexia, letargia, edema periférico, arrepios, queda, dor no peito, sensação de frio, dor, sentir-se a tremer, dor exacerbada	dificuldade em andar	
Exames complementares de diagnóstico		creatina-fosfocinase sanguínea aumentada, perda de peso	eletrocardiograma anormal, aspartato aminotransferase aumentada, creatina-fosfocinase sanguínea MM aumentada,	

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
			temperatura corporal aumentada	

a. De notificação espontânea

Descrição de reações adversas selecionadas

Meningite

A administração de medicamentos por via intratecal acarreta o risco de infeções potencialmente graves, tais como meningite, a qual pode ser potencialmente fatal. Os doentes e os médicos devem estar vigilantes quanto aos sinais e sintomas típicos de meningite (ver secção 4.4).

Elevações da creatina fosfocinase

As elevações da creatina fosfocinase são geralmente assintomáticas. Recomenda-se a monitorização da creatina fosfocinase. Deve considerar-se a descontinuação da ziconotida no caso de elevação progressiva ou significativa da creatina fosfocinase em associação com manifestações clínicas de miopatia ou de rabdomiólise (ver secção 4.4).

Reações adversas do SNC

As reações adversas cognitivas e neuropsiquiátricas são frequentes em doentes tratados com ziconotida. A perturbação cognitiva manifesta-se tipicamente após várias semanas de tratamento. Em doentes tratados com ziconotida foram notificados episódios de perturbações psiquiátricas agudas como, por exemplo, alucinações, reações paranoides, hostilidade, agressividade, delírio, psicose e reações maníacas. A dose de ziconotida deve ser diminuída ou interrompida caso se desenvolvam sinais ou sintomas de perturbação cognitiva ou de reações adversas neuropsiquiátricas, devendo também ser consideradas outras causas que contribuam para as mesmas. Os efeitos cognitivos da ziconotida são tipicamente reversíveis no período de 1 a 4 semanas após a interrupção do medicamento, embora em alguns casos possam persistir. Recomenda-se que os doentes sejam submetidos a uma avaliação neuropsiquiátrica antes e após iniciarem ziconotida intratecal (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em estudos de perfusão intravenosa, foi administrada a voluntários saudáveis do sexo masculino ziconotida em doses até 70.000 µg/dia ou 3.200 vezes a dose de perfusão intratecal diária máxima recomendada. Foi observada hipotensão postural em quase todos os participantes que receberam doses intravenosas elevadas de ziconotida.

A dose intratecal máxima recomendada é de 21,6 µg/dia. A dose intratecal máxima prevista de ziconotida em ensaios clínicos era de 912 µg/dia após o aumento da titulação ao longo de 7 dias.

Sintomas

Num estudo clínico, um doente canceroso recebeu uma sobredosagem acidental de ziconotida IT de 744 µg ao longo de um período de 24 horas (31 µg/hora) e retomou o tratamento com a dose prevista após registar uma redução na escala análoga visual de intensidade da dor (VASPI) de 82 para 2,5 mm. Em alguns doentes que receberam doses intratecais superiores à dose máxima recomendada, foram

observados efeitos farmacológicos exagerados, como, por exemplo, ataxia, nistagmo, tonturas, estupor, nível reduzido de consciência, espasmos musculares, estado confuso, sedação, hipotensão, afasia, perturbação da fala, náuseas e vômitos. Não houve qualquer indicação de depressão respiratória. A maioria dos doentes em observação recuperou no período de 24 horas após a retirada do medicamento.

Tratamento

Devem ser administradas medidas gerais de apoio médico aos doentes que recebem uma sobredosagem até estarem resolvidos os efeitos farmacológicos exagerados do medicamento.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Analgésicos; outros analgésicos e antipiréticos, código ATC: N02BG08

Mecanismo de ação

A ziconotida é um análogo sintético de um ω -conopéptido, MVIIA, que se encontra no veneno do caracol marinho *Conus magus*. Trata-se de um bloqueador dos canais de cálcio de tipo N (NCCB). Os NCC regulam a libertação de neurotransmissores em populações neuronais específicas responsáveis pelo processamento espinal da dor. Na ligação a estes NCC neuronais, a ziconotida inibe a corrente de cálcio sensível à voltagem em aferentes nociceptivos primários que terminam nas camadas superficiais do corno dorsal da espinal medula. Isto, por sua vez, inibe a sua libertação de neurotransmissores (incluindo a substância P) e, por conseguinte, a sinalização espinal da dor.

Efeitos farmacodinâmicos

Embora tenham sido observadas relações estatisticamente significativas e uma correlação razoável entre a exposição ao líquido cefalorraquidiano (LCR) (AUC, C_{max}) e as medidas de resposta clínica após 1 hora de administração IT, ainda não foram identificadas relações dose-concentração-resposta bem definidas. Muitos doentes que respondem positivamente obtêm uma analgesia praticamente máxima algumas horas após a administração de uma dose adequada. Contudo, em certos doentes, os efeitos máximos podem ser atrasados durante aproximadamente 24 horas. Dada a ocorrência de analgesia e de reações adversas com doses semelhantes, o intervalo recomendado entre aumentos de dose é de 48 horas ou mais. Se for necessário, a dose pode ser reduzida em qualquer quantidade (incluindo parar a perfusão) para tratamento das reações adversas.

As reações adversas no sistema nervoso, especialmente as tonturas, as náuseas e a marcha anormal, parecem estar correlacionadas com a exposição ao LCR, embora não tenha sido estabelecida uma relação definitiva.

Durante a perfusão IT ocorre uma baixa exposição plasmática devido às baixas velocidades de perfusão IT recomendadas e à clearance plasmática relativamente rápida (ver secção 5.2). Por este motivo, os efeitos farmacológicos relacionados com a exposição sistémica devem ser mínimos.

A dose mediana na resposta é de aproximadamente 6,0 $\mu\text{g}/\text{dia}$ e aproximadamente 75% dos doentes que respondem positivamente necessitam de $\leq 9,6 \mu\text{g}/\text{dia}$. Para limitar a ocorrência de reações adversas graves, recomenda-se uma dose máxima de 21,6 $\mu\text{g}/\text{dia}$. No entanto, foi observado em ensaios clínicos que os doentes que toleram doses de 21,6 $\mu\text{g}/\text{dia}$ após uma titulação lenta ao longo de um período de 3 a 4 semanas, geralmente toleram doses superiores até 48,0 $\mu\text{g}/\text{dia}$.

Não há evidência de desenvolvimento de tolerância farmacológica à ziconotida nos doentes. Contudo, em vista dos dados limitados, não se pode excluir o desenvolvimento de tolerância. Deve considerar-se o exame da patência do cateter intratecal se a dose necessária de ziconotida aumentar continuamente e não houver benefício nem aumento das reações adversas.

Foram explorados, num número limitado de estudos disponíveis na literatura, regimes alternativos de dosagem, incluindo o início da terapêutica com doses mais baixas de ziconotida e a administração em bólus.

A utilização de doses mais baixas por administração contínua demonstrou atingir a eficácia com menos reações adversas.

Os estudos com administração em bólus sugerem que este tipo de dosagem pode ser útil na identificação de doentes que podem beneficiar da utilização a longo prazo da ziconotida apesar de esta poder resultar em mais reações adversas do que a administração por perfusão contínua.

Estes estudos sugerem que estes métodos alternativos de administração de ziconotida podem ser possíveis, no entanto, devido ao número limitado de doentes, estes resultados são inconclusivos e não existe atualmente evidência suficiente disponível para se fazerem recomendações definitivas relativamente a estes regimes de dosagem alternativos.

Eficácia e segurança clínicas

Foram feitos três ensaios clínicos controlados por placebo de ziconotida IT.

Dois estudos de curta duração, 95-001 (dor maligna) e 96-002 (dor não maligna), envolvendo 366 doentes, demonstraram a eficácia da ziconotida IT na dor crónica intensa utilizando a alteração percentual na escala análoga de intensidade da dor (VASPI) como a medida de eficácia primária. Estes estudos foram de curta duração, 5 e 6 dias respetivamente, e utilizaram um escalonamento de dose mais rápido e doses mais elevadas do que o recomendado na Secção 4.2.

Resultados de eficácia do estudo 95-001

Parâmetro	Atribuição do tratamento inicial		Valor de p
	Ziconotida (n = 71)	Placebo (n = 40)	
Pontuação média da VASPI na linha basal em mm (SD)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	-
Pontuação média da VASPI no fim da titulação inicial em mm (SD)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	-
% de melhoria na pontuação da VASPI no fim da titulação inicial (SD)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Respondedor ^a n (%)	34 (47,9%)	7 (17,5%)	0,001
Dose no fim da titulação (µg/h)			
Média	0,91		
Mediana	0,60		
Intervalo	0,074 - 9,36		

^aDefiniram-se como respondedores os doentes que 1) registaram uma descida $\geq 30\%$ na pontuação VASPI relativamente à linha basal; 2) mantiveram estáveis ou reduziram os analgésicos opióides concomitantes; e 3) não sofreram alterações no tipo de opiáceo a partir da preperfusão caso estivessem a receber opiáceos.

SD – Desvio padrão.

Resultados de eficácia do estudo 96-002

Parâmetro	Atribuição do tratamento inicial		Valor de p
	Ziconotida (n = 169) ^b	Placebo (n = 86)	
Pontuação média da VASPI na linha basal em mm (SD)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	-
Pontuação média da VASPI no fim da titulação inicial em mm (SD)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	-
% de melhoria na pontuação da VASPI no fim da titulação inicial (SD)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Respondedor ^a n (%)	57 (33,7%)	11 (12,8%)	< 0,001
Dose no fim da titulação (µg/h)			
Média	1,02		
Mediana	0,50		
Intervalo	0,019 - 9,60		

^aDefiniram-se como respondedores os doentes que 1) registaram uma descida ≥ 30% na pontuação VASPI relativamente à linha basal; 2) mantiveram analgésicos opióides concomitantes estáveis ou reduzidos; e 3) não sofreram alterações no tipo de opiáceo a partir da preperfusão caso estivessem a receber opiáceos.

^b164 doentes forneceram pontuações VASPI para a ziconotida no fim da titulação.

SD – Desvio padrão.

As etiologias de dor nos estudos 95-001 (dor maligna) e 96-002 (dor não maligna) foram variadas e incluíram dor óssea (n = 38) na maioria devida a metástases ósseas (n = 34), mielopatia (n = 38), metade das quais tinham lesões na medula espinal com paralisia (n = 19), neuropatia (n = 79), radiculopatia (n = 24), dor espinal (n = 91) na maioria devido a operação às costas falhada (n = 82), e outras etiologias (n = 82). Alguns doentes tinham mais de uma causa de dor. A eficácia da ziconotida IT foi aparente em todos os grupos.

O estudo 301 (n = 220) foi de maior duração (21 dias), envolveu titulação ascendente mais cuidadosa e doses menores de ziconotida IT, e dele fizeram parte a população de doentes mais refractária estudada nos três estudos. Todos os doentes do estudo 301 tinham falhado a terapêutica IT com combinações de analgésicos e os seus médicos consideravam que 97% dos doentes eram refratários aos tratamentos atualmente disponíveis. A maioria tinha dor espinal (n = 134), especialmente operação às costas falhada (n = 110); uma proporção mais baixa tinha neuropatia (n = 36). Apenas cinco tinham dor maligna. O ponto final primário foi a alteração percentual na pontuação da VASPI. A eficácia da ziconotida IT no estudo 301 foi mais baixa do que nos dois estudos anteriores de curta duração. A frequência e a gravidade de reações adversas foram também mais baixas.

Resultados de eficácia do estudo 301

Parâmetro	Atribuição do tratamento inicial		Valor de p
	Ziconotida (n = 112)	Placebo (n = 108)	
Pontuação média da VASPI na linha basal em mm (SD)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Pontuação média da VASPI no fim da titulação inicial em mm (SD)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	-
% de melhoria na pontuação da VASPI no fim da titulação inicial (SD)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Respondedor ^a n (%)	18 (16,1%)	13 (12,0%)	0,390
Dose no fim da titulação (µg/h)			
Média	0,29		
Mediana	0,25		
Intervalo	0,0 - 0,80		

^aDefiniram-se como respondedores os doentes que registaram uma descida ≥ 30% na pontuação VASPI relativamente à linha basal.

SD – Desvio padrão.

Estudos de combinação com morfina IT

Os estudos clínicos 201 e 202 indicam que a combinação da ziconotida IT com a morfina IT pode reduzir eficazmente a dor e diminuir a utilização sistémica de opióides durante um período de tempo sustentado para doentes cuja dor for inadequadamente controlada com a sua dose máxima tolerada de ziconotida IT (mediana 8,7 µg/dia, média 25,7 µg/dia – estudo 201) ou só com morfina IT (estudo 202). Quando se adiciona ziconotida IT a doses estáveis de morfina IT, como com a iniciação da monoterapêutica com ziconotida IT, poderão surgir reações adversas psicóticas (exemplo, alucinações, reações paranoides) ou poderá ter de interromper a terapêutica devido ao aumento de reações adversas (ver secção 4.5).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da ziconotida no LCR foi estudada após uma hora de perfusões IT de 1 a 10 µg de ziconotida em doentes com dor crónica. Foi igualmente estudada a farmacocinética plasmática após doses intravenosas (0,3 a 10 µg/kg/24 h). Os dados IT e da farmacocinética intravenosa encontram-se resumidos a seguir.

Farmacocinética no LCR e plasmática da ziconotida [média ± SD (mediana)]

Via de administração	Matriz do líquido	Número de doentes	CL (ml/min)	Vd (ml)	t _{1/2} (h)
Intratecal	LCR	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
Intravenosa	Plasma	21	270 ± 44 (260)	30.460 ± 6.366 (29.320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

CL = clearance; Vd = volume de distribuição; t_{1/2} = semivida

Absorção

Após uma hora de administração IT (1 – 10 µg), tanto os valores da exposição cumulativa (AUC; intervalo: 83,6 – 608 ng/h/ml) como da exposição máxima (C_{max} ; intervalo: 16,4 – 132 ng/ml) eram variáveis e dependentes da dose, mas pareciam apenas aproximadamente proporcionais à dose. As concentrações plasmáticas após perfusão IT ($\leq 21,6$ µg/dia) contínua (≥ 48 h) parecem ser relativamente baixas e tipicamente indetectáveis (isto é, cerca de 80% das amostras de plasma colhidas nos doentes da dor não contêm medicamento quantificável; $< 0,04$ ng/ml). Não foi observada acumulação de ziconotida no plasma após administração IT prolongada (até 9 meses).

Distribuição

A ziconotida mediana no volume de distribuição LCR (Vd: 99 ml) situa-se entre o volume de LCR na espinal medula (aproximadamente 75 ml) e o volume total de LCR (aproximadamente 130 ml). A ziconotida parece distribuir-se principalmente no LCR até ser transferida para a circulação sistémica. Uma vez chegada à circulação sistémica, a ziconotida parece ser distribuída de uma forma mais extensa, baseada num volume de distribuição plasmática de aproximadamente 30 l e liga-se (não especificamente) apenas cerca de 53% às proteínas plasmáticas humanas.

Biotransformação

A ziconotida é um péptido constituído por 25 aminoácidos de ocorrência natural da configuração L, não parecendo ser metabolizada de forma apreciável no LCR. Após a passagem para a circulação sistémica, prevê-se que a ziconotida seja principalmente suscetível à clivagem proteolítica por diversas peptidases/proteases ubíquas presentes na maioria dos órgãos (por exemplo, rim, fígado, pulmão, músculo, etc.) e, portanto, degradada em fragmentos de péptidos e nos seus aminoácidos livres constituintes individuais. Prevê-se que os aminoácidos livres produzidos sejam captados por sistemas transportadores celulares e submetidos ao metabolismo intermédio normal ou utilizados como substratos para processos biossintéticos constitutivos. Devido à ampla distribuição destas peptidases, não se prevê que a insuficiência hepática ou renal afete a clearance sistémica da ziconotida. A atividade biológica dos diversos produtos de degradação proteolítica previstos não foi avaliada. É pouco provável que os produtos de degradação da ziconotida tenham uma atividade biológica significativa, uma vez que se descobriu que os péptidos constituídos pelas estruturas circulares de péptidos individuais têm afinidades de ligação pelos canais do cálcio sensíveis à voltagem de tipo N que são várias ordens de grandeza inferiores à do composto original (ziconotida).

Eliminação

A clearance média da ziconotida (0,38 ml/min) aproxima-se da velocidade de renovação do LCR humano adulto (0,3 – 0,4 ml/min). Assim, a ziconotida parece ser principalmente eliminada do LCR ($t_{1/2}$ média= 4,6 h) pelo fluxo do LCR para fora do SNC através das vilosidades aracnoides com a transferência subsequente para a circulação sistémica. É possível observar concentrações plasmáticas muito baixas de ziconotida em circulação após a administração IT devido tanto à baixa velocidade de perfusão IT como à clearance plasmática relativamente rápida. A semivida ($t_{1/2}$) média de eliminação plasmática é de 1,3 h. A ziconotida é um péptido de peso molecular relativamente reduzido (PM = 2.639) e é filtrada pelo glomérulo do rim, mas apenas quantidades mínimas de ziconotida ($< 1\%$) são recuperadas na urina humana após perfusão intravenosa. Tal sucede porque quase toda a substância ativa filtrada é rapidamente sujeita a endocitose e por último transportada outra vez para a circulação sistémica.

Insuficiência hepática e renal

Não foram realizados quaisquer estudos formais de avaliação do impacto da disfunção renal ou hepática; no entanto, considerando que as peptidases estão presentes em diversos órgãos, não se prevê que a disfunção renal ou hepática tenha um impacto significativo na exposição sistémica da ziconotida.

Outras populações especiais

Embora existam apenas dados limitados, não há nenhum efeito óbvio da raça, altura, peso, sexo ou idade na exposição da ziconotida no LCR após administração IT.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Apenas se observaram efeitos em estudos não clínicos a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica.

Em estudos de perfusão intratecal contínua subcrónica em ratos e cães, foram observados efeitos comportamentais com doses ≥ 8 vezes à dose de perfusão intratecal clínica recomendada de 21,6 $\mu\text{g}/\text{dia}$ (numa base de mg/kg). Estes efeitos foram definidos por ações farmacológicas exageradas da ziconotida e não por lesões neurotóxicas ou toxicidade dos órgãos-alvo. As observações incluíram efeitos neurológicos transitórios e reversíveis consistindo de tremores, movimentos descoordenados e hiper e hipoactividade.

As consequências a longo prazo para a função neuronal do bloqueio contínuo dos canais de cálcio de tipo N não foram demonstradas em animais experimentais. As alterações na sinalização neurológica não foram estudadas em animais experimentais. A ziconotida não induziu mutação genética bacteriana e não foi genotóxica. Não foram realizados estudos crónicos em animais para avaliar o potencial carcinogénico da ziconotida. No entanto, a ziconotida não induziu transformação celular na análise *in vitro* do embrião do hamster sírio (SHE) e não aumentou a proliferação celular (formação de lesões pré-neoplásticas) nem a apoptose após exposição intratecal subcrónica em cães.

Em estudos de fertilidade realizados em ratos, não se registaram efeitos nos machos mas foram observadas reduções nos corpos lúteos, nos locais de implantação e no número de embriões vivos nas fêmeas. Não foram observados efeitos adversos na reprodução das fêmeas e no desenvolvimento pós-natal em ratos com exposições sistémicas até 2.300 vezes superiores às exposições humanas com a dose intratecal máxima recomendada.

A ziconotida não foi teratogénica nos ratos e nos coelhos com exposições < 100 vezes os níveis plasmáticos humanos.

Estes resultados não indicam um risco significativo para os humanos devido às exposições sistémicas relativamente elevadas necessárias para provocar estes efeitos em ratos e coelhos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Metionina
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis
Ácido clorídrico (ajuste de pH)
Hidróxido de sódio (ajuste de pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

4 anos

Prazo de validade em uso (medicamento diluído)

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 60 dias a 37°C.

De um ponto de vista microbiológico, se o produto for diluído deve ser imediatamente transferido para a bomba de perfusão. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação durante a

utilização e as condições anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ultrapassar as 24 horas a uma temperatura de 2 a 8°C, a não ser que a diluição tenha sido feita em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar. Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de vidro do tipo I com tampas de borracha de butilo revestidas de polímero fluorado.

Cada frasco para injetáveis contém 20 ml de solução para perfusão.

Um frasco para injetáveis por embalagem.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Se for necessária diluição, o Prialt deve ser diluído assepticamente com solução injetável de cloreto de sódio isenta de conservantes a 9 mg/ml (0,9%) antes de ser utilizado. A concentração da solução utilizada na bomba de perfusão não deve ser inferior a 5 µg/ml de ziconotida numa bomba externa e 25 µg/ml numa bomba interna.

Deverão ser adotados procedimentos assépticos rigorosos durante a preparação e a manipulação da solução para perfusão e o reenchimento da bomba. O doente e os profissionais de saúde devem estar familiarizados com a manipulação do sistema de perfusão externo ou interno e devem estar cientes da necessidade de se protegerem de infeções.

É necessário solicitar aos fabricantes instruções específicas para utilização das bombas.

Foi demonstrado que o Prialt é química e fisicamente compatível com a bomba Synchronmed implantável e com a bomba CADD-Micro externa, aos níveis de concentração indicados acima. Foi demonstrada estabilidade química e física em utilização durante 14 dias a 37°C na bomba Synchronmed, sem que a bomba tivesse sido anteriormente exposta ao medicamento. O enchimento inicial deve portanto ser substituído ao fim de 14 dias.

O Prialt revelou-se estável durante 60 dias a 37°C na bomba Synchronmed anteriormente exposta ao medicamento. Foi demonstrada estabilidade durante 21 dias à temperatura ambiente na bomba CADD-Micro.

Os dados técnicos são fornecidos apenas para informação e não devem limitar a escolha do profissional de saúde.

Na administração do Prialt devem ser utilizadas bombas com marcação CE equivalentes à bomba Synchronmed e à bomba CADD-Micro.

As bombas anteriormente utilizadas para administrar outros medicamentos devem ser lavadas três vezes com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) (isenta de conservantes) antes de serem cheias com Prialt. A introdução de ar no reservatório ou no cartucho da bomba deve ser minimizada, uma vez que o oxigénio pode degradar a ziconotida.

Antes do início da terapêutica, uma bomba interna deve ser lavada três vezes com 2 ml de Prialt a 25 µg/ml. A concentração de Prialt numa bomba que nunca tenha sido utilizada pode ser reduzida devido à adsorção nas superfícies do dispositivo e/ou à diluição pelo espaço residual do dispositivo.

Por este motivo, após a primeira utilização de Prial, o reservatório deve ser esvaziado e reenchido ao fim de 14 dias. A partir daí, a bomba deve ser esvaziada e reenchida de 60 em 60 dias.

O Prial deve ser inspecionado visualmente antes de ser administrado, para verificar se contém partículas ou sinais de descoloração. A solução não deve ser utilizada se se apresentar descolorada ou turva, ou se se observarem partículas.

Para utilização única. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eisai Ltd.,
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Herts
AL10 9SN
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/302/004 – 20 ml solução para perfusão.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de fevereiro de 2005
Data da última renovação: 18 de setembro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prialt 100 microgramas/ml solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de solução contém 100 µg de ziconotida (sob a forma de acetato).

Cada frasco para injetáveis de 1 ml contém 100 µg de ziconotida (sob a forma de acetato).

Cada frasco para injetáveis de 2 ml contém 200 µg de ziconotida (sob a forma de acetato).

Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém 500 µg de ziconotida (sob a forma de acetato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão (perfusão).

Solução transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A ziconotida está indicada para o tratamento de dor crónica e intensa em adultos que necessitam de analgesia intratecal (IT).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com ziconotida só deve ser efetuado por médicos com experiência na administração de medicamentos por via intratecal (IT).

Posologia

Adultos (incluindo idosos ≥ 65 anos de idade)

A dosagem de ziconotida deve ser iniciada com 2,4 µg/dia e titulada individualmente de acordo com a resposta do doente ao analgésico e as suas reações adversas. Os doentes devem ser titulados em incrementos de dose $\leq 2,4$ µg/dia, até uma dose máxima de 21,6 µg/dia. O intervalo mínimo entre os aumentos de dose é de 24 horas: o intervalo recomendado, por razões de segurança, é de 48 horas ou mais. Se for necessário, a dose pode ser reduzida em qualquer quantidade (incluindo parar a perfusão) para controlo das reações adversas. Aproximadamente 75% dos doentes que respondem satisfatoriamente ao tratamento necessitam de uma dose $\leq 9,6$ µg/dia.

Insuficiência renal

Não foram realizados estudos em doentes com insuficiência renal. A ziconotida deve ser administrada com precaução a doentes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática

Não foram realizados estudos em doentes com insuficiência hepática. A ziconotida deve ser administrada com precaução a doentes com insuficiência hepática.

População pediátrica

A segurança e eficácia de ziconotida em crianças com 0 a 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via intratecal.

A ziconotida deve ser administrada como uma perfusão contínua através de um cateter intratecal, utilizando uma bomba de perfusão mecânica implantada externa ou internamente, capaz de debitar um volume de perfusão exato. Como o risco de meningite secundária à cateterização prolongada do espaço intratecal é maior com um sistema de perfusão de cateter externo, recomendam-se os sistemas internos para administrar a ziconotida durante períodos prolongados (ver secção 4.4). Um sistema de cateter externo só deve ser utilizado quando não é possível implantar um sistema interno.

Quando forem necessárias doses pequenas de ziconotida, por exemplo, quando se inicia a titulação, a ziconotida deve ser diluída antes de ser utilizada com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), isenta de conservantes.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Combinação com quimioterapia IT (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Utilização prolongada

Embora a ziconotida tenha sido estudada em ensaios clínicos de segurança e eficácia de etiqueta aberta de longo prazo, não foram efetuados estudos controlados com uma duração superior a 3 semanas (ver secção 5.1). Não foram excluídos possíveis efeitos tóxicos locais de longo prazo na espinal medula e os dados pré-clínicos a este respeito são limitados (ver secção 5.3). Por conseguinte, é necessário ter precaução durante o tratamento de longo prazo.

Risco de infeção

A administração de medicamentos por via intratecal (IT) acarreta o risco de infeções potencialmente graves como, por exemplo, meningite, que podem ser fatais. A meningite provocada pela entrada de organismos através do trajeto do cateter ou por contaminação inadvertida do sistema de perfusão é uma complicação conhecida da administração de medicamentos intratecais, especialmente com sistemas externos.

Os doentes e os médicos devem estar atentos aos sintomas e sinais típicos de meningite.

A colocação intratecal ideal da ponta do cateter não foi estabelecida. A colocação da ponta do cateter num local mais baixo, por exemplo, ao nível lombar, pode reduzir a incidência de reações adversas neurológicas relacionadas com a ziconotida. Por conseguinte, a colocação da ponta do cateter deve ser

cuidadosamente considerada para permitir o acesso adequado a segmentos nociceptivos medulares minimizando ao mesmo tempo concentrações do medicamento a níveis cerebrais.

Apenas um pequeno número de doentes fez quimioterapia sistémica e ziconotida IT. A ziconotida deve ser administrada com precaução a doentes que estejam a fazer quimioterapia sistémica (ver secção 4.5).

Aumentos da creatina-cinase

Os aumentos da creatina-cinase, que normalmente são assintomáticos, são frequentes entre os doentes a fazer ziconotida intratecal. O aumento progressivo da creatina-cinase é pouco frequente. Contudo, recomenda-se o controlo da creatina-cinase. No caso de aumento progressivo, ou de aumento clinicamente significativo associado a aspetos clínicos de miopatia ou rabdomiólise, deverá considerar-se a interrupção da administração de ziconotida.

Reações de hipersensibilidade

Durante os ensaios clínicos não foram observadas reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, e a imunogenicidade da ziconotida administrada por via IT parece ser baixa. Contudo, não se pode excluir o potencial de reações alérgicas graves, tendo sido recebidas notificações espontâneas de reações anafiláticas.

Reações adversas cognitivas e neuropsiquiátricas

As reações adversas cognitivas e neuropsiquiátricas, especialmente a confusão, são frequentes em doentes tratados com ziconotida. A diminuição cognitiva manifesta-se tipicamente após várias semanas de tratamento. Em doentes tratados com ziconotida foram referidos episódios de perturbações psiquiátricas agudas como, por exemplo, alucinações, reações paranoides, hostilidade, agressividade, delírio, psicose e reações maníacas. A dose de ziconotida deve ser reduzida ou interrompida se surgirem sinais ou sintomas de diminuição cognitiva ou de reações adversas neuropsiquiátricas, devendo ser igualmente consideradas outras causas que contribuam para as mesmas. Os efeitos cognitivos da ziconotida são tipicamente reversíveis no período de 1 a 4 semanas após a interrupção do medicamento, embora nalguns casos possam persistir. Recomenda-se que os doentes sejam submetidos a uma avaliação neuropsiquiátrica antes e após iniciarem ziconotida intratecal.

Em doentes com dor crónica intensa existe uma maior incidência de suicídio e de tentativas de suicídio do que na população em geral. A ziconotida pode causar ou agravar a depressão com o risco de suicídio em doentes suscetíveis.

Depressão do Sistema Nervoso Central (SNC)

Alguns doentes apresentaram níveis reduzidos de consciência enquanto estavam a utilizar ziconotida. Normalmente o doente permanece consciente e a respiração não é reduzida. O episódio pode ser autolimitado, mas a ziconotida deve ser interrompida até o episódio estar resolvido. Não se recomenda a reintrodução de ziconotida nestes doentes. A retirada de medicamentos depressores do SNC concomitantes deve ser igualmente considerada uma vez que estes podem contribuir para o nível reduzido de estimulação.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos clínicos específicos de interação medicamentosa com ziconotida. No entanto, as baixas concentrações plasmáticas da ziconotida, o metabolismo por peptidases ubíquas e a ligação relativamente baixa às proteínas plasmáticas (ver secção 5.2) tornam pouco prováveis as interações metabólicas ou as interações do tipo de deslocação de proteínas plasmáticas entre a ziconotida e outros medicamentos.

Não existem dados clínicos disponíveis sobre a interação entre a quimioterapia IT e a ziconotida IT. A ziconotida está contraindicada em combinação com quimioterapia IT (ver secção 4.3).

Apenas um pequeno número de doentes fez quimioterapia sistémica e ziconotida IT. A ziconotida deve ser administrada com precaução a doentes que estejam a fazer quimioterapia sistémica (ver secção 4.4).

Não é de prever que os medicamentos que afetam peptidases/proteases específicas tenham impacto sobre a exposição plasmática da ziconotida. Com base em investigações clínicas muito limitadas, tanto os inibidores da enzima conversora da angiotensina (por exemplo, benazepril, lisinopril e moexipril) como os inibidores de proteases do VIH (por exemplo, ritonavir, saquinavir, indinavir) não têm efeito imediatamente aparente na exposição plasmática da ziconotida.

A ziconotida não interage com recetores de opiáceos. Se se interromperem os opiáceos quando se iniciar a terapêutica com ziconotida, a retirada dos opiáceos deve ser gradual. Para os doentes que vão ser retirados dos opiáceos IT, a dose de perfusão de opiáceos IT deve ser gradualmente reduzida ao longo de algumas semanas e substituída por uma dose farmacologicamente equivalente de opiáceos orais. É possível adicionar ziconotida IT a doses estáveis de morfina IT (ver secção 5.1), mas é necessária uma atenção especial, visto ter sido observada uma elevada taxa de reações adversas neuropsiquiátricas (confusão/pensamentos anómalos, reações paranoides e alucinações, e marcha anormal), alguns dos quais graves, no estudo 202 apesar de uma dose baixa de ziconotida. Foram igualmente observados vômitos e anorexia bem como edema periférico quando a ziconotida IT foi adicionada à morfina IT. A adição de morfina IT a doses estáveis de ziconotida IT é melhor tolerada (foi reportado prurido). (Ver secção 5.1).

Observou-se um aumento da incidência de sonolência quando a ziconotida é administrada concomitantemente com baclofeno, clonidina, bupivacaína ou propofol sistémicos. Portanto, de momento, não é encorajada a sua utilização simultânea.

Não existem dados disponíveis relativos à utilização concomitante de agonistas opióides parciais (por exemplo, buprenorfina) com ziconotida.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de ziconotida em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A ziconotida não é recomendada durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se ziconotida/metabolitos são excretados no leite humano.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Prialt tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não foram realizados estudos específicos com ziconotida no ser humano para avaliar os efeitos sobre a fertilidade. Num estudo sobre a fertilidade masculina e feminina em ratos, não se observaram efeitos em machos, enquanto que se observaram diminuições de corpos amarelos, de locais de implantação e do número de embriões vivos nas fêmeas (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da ziconotida sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados.

A ziconotida pode causar confusão, sonolência e outras reações adversas neurológicas, pelo que os doentes devem ser aconselhados a não conduzirem nem utilizarem máquinas caso sejam afetados.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança da ziconotida administrada como uma perfusão intratecal contínua foi avaliada em mais de 1400 doentes a participarem em ensaios clínicos de dor aguda e crónica. A duração do tratamento variou de uma perfusão em bólus de uma hora à utilização contínua durante mais de 6 anos. O tempo de exposição mediano foi 43 dias. A velocidade de perfusão da dose variou de 0,03 a 912 µg/dia, com uma taxa da dose final de 7,2 µg/dia em mediana.

Nos ensaios clínicos, 88% dos doentes manifestaram reações adversas. As reações adversas mais frequentes referidas nos ensaios clínicos prolongados foram tonturas (42%), náuseas (30%), nistagmo (23%), estado confuso (25%), marcha anormal (16%), diminuição da memória (13%), visão desfocada (14%), cefaleia (12%), astenia (13%), vómitos (11%) e sonolência (10%). A maioria das reações adversas foram de gravidade ligeira a moderada e resolveram-se ao fim de algum tempo.

Lista tabulada de reações adversas

A menos que de outro modo indicado, a tabela mostra as taxas de incidência de reações adversas referidas nos ensaios clínicos intratecais com ziconotida (exposição curta e prolongada). Os efeitos indesejáveis são apresentados em cada grupo de frequência por ordem decrescente de frequência.

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Muito raras ($< 1/10.000$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Infeções e infestações			sépsis, meningite	
Doenças do sistema imunitário				Reação anafilática ^a
Doenças do metabolismo e da nutrição		diminuição de apetite, anorexia		
Perturbações do foro psiquiátrico	estado confuso	ansiedade, alucinações auditivas, insónia, agitação, desorientação, alucinações , alucinações visuais, depressão, paranoia, irritabilidade,	delírio, distúrbio psicótico, ideação suicida, tentativa de suicídio, pensamento bloqueado, sonhos anormais, agressividade	

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
		depressão agravada, nervosismo, instabilidade, alterações do estado mental, ansiedade agravada, confusão agravada		
Doenças do sistema nervoso	tonturas, nistagmo, diminuição da memória, cefaleia, sonolência	disartria, amnésia, disgeusia, tremor, diminuição do equilíbrio, ataxia, afasia, sensação de ardor, sedação, parestesia, hipoestesia, perturbações da atenção, perturbações da fala, arreflexia, coordenação anormal, tonturas posturais, perturbação cognitiva, hiperestesia, hiporreflexia, ageusia, nível reduzido de consciência, disestesia, parosmia, prostração mental	incoerência, perda de consciência, coma, estupor, convulsões, acidente vascular cerebral, encefalopatia	
Afeções oculares	visão desfocada	diplopia, perturbação visual, fotofobia		
Afeções do ouvido e do		vertigens,		

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
labirinto		acufeno		
Cardiopatias			fibrilhação auricular	
Vasculopatias		hipotensão ortostática, hipotensão		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		dispneia	insuficiência respiratória	
Doenças gastrointestinais	náuseas, vômitos	diarreia, boca seca, obstipação, náuseas agravadas, dor na parte superior do abdômen	dispepsia	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		prurido, aumento da transpiração	erupção cutânea	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		dor nos membros, mialgia, espasmos musculares, câibras musculares, fraqueza muscular, artralgia, edema periférico	rabdomiólise, miosite, dor dorsal, contração espasmódica muscular, dor no pescoço	
Doenças renais e urinárias		retenção urinária, hesitação urinária, disúria, incontinência urinária	insuficiência renal aguda	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	marcha anormal, astenia	fadiga, pirexia, letargia, edema periférico, arrepios, queda, dor no peito, sensação de frio, dor, sentir-se a tremer, dor exacerbada	dificuldade em andar	
Exames complementares de		creatina-fosfocinase	eletrocardiograma anormal, aspartato	

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
diagnóstico		sanguínea aumentada, perda de peso	aminotransferase aumentada, creatina-fosfocinase sanguínea MM aumentada, temperatura corporal aumentada	

a. De notificação espontânea

Descrição de reações adversas selecionadas

Meningite

A administração de medicamentos por via intratecal acarreta o risco de infeções potencialmente graves, tais como meningite, a qual pode ser potencialmente fatal. Os doentes e os médicos devem estar vigilantes quanto aos sinais e sintomas típicos de meningite (ver secção 4.4).

Elevações da creatina fosfocinase

As elevações da creatina fosfocinase são geralmente assintomáticas. Recomenda-se a monitorização da creatina fosfocinase. Deve considerar-se a descontinuação da ziconotida no caso de elevação progressiva ou significativa da creatina fosfocinase em associação com manifestações clínicas de miopatia ou de rabdomiólise (ver secção 4.4).

Reações adversas do SNC

As reações adversas cognitivas e neuropsiquiátricas são frequentes em doentes tratados com ziconotida. A perturbação cognitiva manifesta-se tipicamente após várias semanas de tratamento. Em doentes tratados com ziconotida foram notificados episódios de perturbações psiquiátricas agudas como, por exemplo, alucinações, reações paranoides, hostilidade, agressividade, delírio, psicose e reações maníacas. A dose de ziconotida deve ser diminuída ou interrompida caso se desenvolvam sinais ou sintomas de perturbação cognitiva ou de reações adversas neuropsiquiátricas, devendo também ser consideradas outras causas que contribuam para as mesmas. Os efeitos cognitivos da ziconotida são tipicamente reversíveis no período de 1 a 4 semanas após a interrupção do medicamento, embora em alguns casos possam persistir. Recomenda-se que os doentes sejam submetidos a uma avaliação neuropsiquiátrica antes e após iniciarem ziconotida intratecal (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Em estudos de perfusão intravenosa, foi administrada a voluntários saudáveis do sexo masculino ziconotida em doses até 70.000 µg/dia ou 3.200 vezes a dose de perfusão intratecal diária máxima recomendada. Foi observada hipotensão postural em quase todos os participantes que receberam doses intravenosas elevadas de ziconotida.

A dose intratecal máxima recomendada é de 21,6 µg/dia. A dose intratecal máxima prevista de ziconotida em ensaios clínicos era de 912 µg/dia após o aumento da titulação ao longo de 7 dias.

Sintomas

Num estudo clínico, um doente canceroso recebeu uma sobredosagem acidental de ziconotida IT de 744 µg ao longo de um período de 24 horas (31 µg/hora) e retomou o tratamento com a dose prevista após registar uma redução na escala análoga visual de intensidade da dor (VASPI) de 82 para 2,5 mm. Em alguns doentes que receberam doses intratecais superiores à dose máxima recomendada, foram observados efeitos farmacológicos exagerados, como, por exemplo, ataxia, nistagmo, tonturas, estupor, nível reduzido de consciência, espasmos musculares, estado confuso, sedação, hipotensão, afasia, perturbação da fala, náuseas e vômitos. Não houve qualquer indicação de depressão respiratória. A maioria dos doentes em observação recuperou no período de 24 horas após a retirada do medicamento.

Tratamento

Devem ser administradas medidas gerais de apoio médico aos doentes que recebem uma sobredosagem até estarem resolvidos os efeitos farmacológicos exagerados do medicamento.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Analgésicos; outros analgésicos e antipiréticos, código ATC: N02BG08

Mecanismo de ação

A ziconotida é um análogo sintético de um ω-conopéptido, MVIIA, que se encontra no veneno do caracol marinho *Conus magus*. Trata-se de um bloqueador dos canais de cálcio de tipo N (NCCB). Os NCC regulam a libertação de neurotransmissores em populações neuronais específicas responsáveis pelo processamento espinal da dor. Na ligação a estes NCC neuronais, a ziconotida inibe a corrente de cálcio sensível à voltagem em aferentes nociceptivos primários que terminam nas camadas superficiais do corno dorsal da espinal medula. Isto, por sua vez, inibe a sua libertação de neurotransmissores (incluindo a substância P) e, por conseguinte, a sinalização espinal da dor.

Efeitos farmacodinâmicos

Embora tenham sido observadas relações estatisticamente significativas e uma correlação razoável entre a exposição ao líquido cefalorraquidiano (LCR) (AUC, C_{max}) e as medidas de resposta clínica após 1 hora de administração IT, ainda não foram identificadas relações dose-concentração-resposta bem definidas. Muitos doentes que respondem positivamente obtêm uma analgesia praticamente máxima algumas horas após a administração de uma dose adequada. Contudo, em certos doentes, os efeitos máximos podem ser atrasados durante aproximadamente 24 horas. Dada a ocorrência de analgesia e de reações adversas com doses semelhantes, o intervalo recomendado entre aumentos de dose é de 48 horas ou mais. Se for necessário, a dose pode ser reduzida em qualquer quantidade (incluindo parar a perfusão) para tratamento das reações adversas.

As reações adversas no sistema nervoso, especialmente as tonturas, as náuseas e a marcha anormal, parecem estar correlacionadas com a exposição ao LCR, embora não tenha sido estabelecida uma relação definitiva.

Durante a perfusão IT ocorre uma baixa exposição plasmática devido às baixas velocidades de perfusão IT recomendadas e à clearance plasmática relativamente rápida (ver secção 5.2). Por este motivo, os efeitos farmacológicos relacionados com a exposição sistémica devem ser mínimos.

A dose mediana na resposta é de aproximadamente 6,0 µg/dia e aproximadamente 75% dos doentes que respondem positivamente necessitam de ≤ 9,6 µg/dia. Para limitar a ocorrência de reações adversas graves, recomenda-se uma dose máxima de 21,6 µg/dia. No entanto, foi observado em ensaios clínicos que os doentes que toleram doses de 21,6 µg/dia após uma titulação lenta ao longo de um período de 3 a 4 semanas, geralmente toleram doses superiores até 48,0 µg/dia.

Não há evidência de desenvolvimento de tolerância farmacológica à ziconotida nos doentes. Contudo, em vista dos dados limitados, não se pode excluir o desenvolvimento de tolerância. Deve considerar-se o exame da patência do cateter intratecal se a dose necessária de ziconotida aumentar continuamente e não houver benefício nem aumento das reações adversas.

Foram explorados, num número limitado de estudos disponíveis na literatura, regimes alternativos de dosagem, incluindo o início da terapêutica com doses mais baixas de ziconotida e a administração em bólus.

A utilização de doses mais baixas por administração contínua demonstrou atingir a eficácia com menos reações adversas.

Os estudos com administração em bólus sugerem que este tipo de dosagem pode ser útil na identificação de doentes que podem beneficiar da utilização a longo prazo da ziconotida apesar de esta poder resultar em mais reações adversas do que a administração por perfusão contínua.

Estes estudos sugerem que estes métodos alternativos de administração de ziconotida podem ser possíveis, no entanto, devido ao número limitado de doentes, estes resultados são inconclusivos e não existe atualmente evidência suficiente disponível para se fazerem recomendações definitivas relativamente a estes regimes de dosagem alternativos.

Eficácia e segurança clínicas

Foram feitos três ensaios clínicos controlados por placebo de ziconotida IT.

Dois estudos de curta duração, 95-001 (dor maligna) e 96-002 (dor não maligna), envolvendo 366 doentes, demonstraram a eficácia da ziconotida IT na dor crónica intensa utilizando a alteração percentual na escala análoga de intensidade da dor (VASPI) como a medida de eficácia primária. Estes estudos foram de curta duração, 5 e 6 dias respetivamente, e utilizaram um escalonamento de dose mais rápido e doses mais elevadas do que o recomendado na Secção 4.2.

Resultados de eficácia do estudo 95-001

Parâmetro	Atribuição do tratamento inicial		Valor de p
	Ziconotida (n = 71)	Placebo (n = 40)	
Pontuação média da VASPI na linha basal em mm (SD)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	-
Pontuação média da VASPI no fim da titulação inicial em mm (SD)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	-
% de melhoria na pontuação da VASPI no fim da titulação inicial (SD)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Respondedor ^a n (%)	34 (47,9%)	7 (17,5%)	0,001
Dose no fim da titulação (µg/h)			
Média	0,91		
Mediana	0,60		
Intervalo	0,074 - 9,36		

^aDefiniram-se como respondedores os doentes que 1) registaram uma descida ≥ 30% na pontuação VASPI relativamente à linha basal; 2) mantiveram estáveis ou reduziram os analgésicos opióides concomitantes; e 3) não sofreram alterações no tipo de opiáceo a partir da preperfusão caso estivessem a receber opiáceos.

SD – Desvio padrão.

Resultados de eficácia do estudo 96-002

Parâmetro	Atribuição do tratamento inicial		Valor de p
	Ziconotida (n = 169) ^b	Placebo (n = 86)	
Pontuação média da VASPI na linha basal em mm (SD)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	-
Pontuação média da VASPI no fim da titulação inicial em mm (SD)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	-
% de melhoria na pontuação da VASPI no fim da titulação inicial (SD)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Respondedor ^a n (%)	57 (33,7%)	11 (12,8%)	< 0,001
Dose no fim da titulação (µg/h)			
Média	1,02		
Mediana	0,50		
Intervalo	0,019 - 9,60		

^aDefiniram-se como respondedores os doentes que 1) registaram uma descida ≥ 30% na pontuação VASPI relativamente à linha basal; 2) mantiveram analgésicos opióides concomitantes estáveis ou reduzidos; e 3) não sofreram alterações no tipo de opiáceo a partir da preperfusão caso estivessem a receber opiáceos.

^b164 doentes forneceram pontuações VASPI para a ziconotida no fim da titulação.
SD – Desvio padrão.

As etiologias de dor nos estudos 95-001 (dor maligna) e 96-002 (dor não maligna) foram variadas e incluíram dor óssea (n = 38) na maioria devida a metástases ósseas (n = 34), mielopatia (n = 38), metade das quais tinham lesões na medula espinal com paralisia (n = 19), neuropatia (n = 79), radiculopatia (n = 24), dor espinal (n = 91) na maioria devido a operação às costas falhada (n = 82), e outras etiologias (n = 82). Alguns doentes tinham mais de uma causa de dor. A eficácia da ziconotida IT foi aparente em todos os grupos.

O estudo 301 (n = 220) foi de maior duração (21 dias), envolveu titulação ascendente mais cuidadosa e doses menores de ziconotida IT, e dele fizeram parte a população de doentes mais refractária estudada nos três estudos. Todos os doentes do estudo 301 tinham falhado a terapêutica IT com combinações de analgésicos e os seus médicos consideravam que 97% dos doentes eram refratários aos tratamentos atualmente disponíveis. A maioria tinha dor espinal (n = 134), especialmente operação às costas falhada (n = 110); uma proporção mais baixa tinha neuropatia (n = 36). Apenas cinco tinham dor maligna. O ponto final primário foi a alteração percentual na pontuação da VASPI. A eficácia da ziconotida IT no estudo 301 foi mais baixa do que nos dois estudos anteriores de curta duração. A frequência e a gravidade de reações adversas foram também mais baixas.

Resultados de eficácia do estudo 301

Parâmetro	Atribuição do tratamento inicial		Valor de p
	Ziconotida (n = 112)	Placebo (n = 108)	
Pontuação média da VASPI na linha basal em mm (SD)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Pontuação média da VASPI no fim da titulação inicial em mm (SD)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	-
% de melhoria na pontuação da VASPI no fim da titulação inicial (SD)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Respondedor ^a n (%)	18 (16,1%)	13 (12,0%)	0,390
Dose no fim da titulação (µg/h)			
Média	0,29		
Mediana	0,25		
Intervalo	0,0 - 0,80		

^aDefiniram-se como respondedores os doentes que registaram uma descida ≥ 30% na pontuação VASPI relativamente à linha basal.

SD – Desvio padrão.

Estudos de combinação com morfina IT

Os estudos clínicos 201 e 202 indicam que a combinação da ziconotida IT com a morfina IT pode reduzir eficazmente a dor e diminuir a utilização sistémica de opióides durante um período de tempo sustentado para doentes cuja dor for inadequadamente controlada com a sua dose máxima tolerada de ziconotida IT (mediana 8,7 µg/dia, média 25,7 µg/dia – estudo 201) ou só com morfina IT (estudo 202). Quando se adiciona ziconotida IT a doses estáveis de morfina IT, como com a iniciação da monoterapêutica com ziconotida IT, poderão surgir reações adversas psicóticas (exemplo, alucinações, reações paranoides) ou poderá ter de interromper a terapêutica devido ao aumento de reações adversas (ver secção 4.5).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da ziconotida no LCR foi estudada após uma hora de perfusões IT de 1 a 10 µg de ziconotida em doentes com dor crónica. Foi igualmente estudada a farmacocinética plasmática após doses intravenosas (0,3 a 10 µg/kg/24 h). Os dados IT e da farmacocinética intravenosa encontram-se resumidos a seguir.

Farmacocinética no LCR e plasmática da ziconotida [média ± SD (mediana)]

Via de administração	Matriz do líquido	Número de doentes	CL (ml/min)	Vd (ml)	t _{1/2} (h)
Intratecal	LCR	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
Intravenosa	Plasma	21	270 ± 44 (260)	30.460 ± 6.366 (29.320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

CL = clearance; Vd = volume de distribuição; t_{1/2} = semivida

Absorção

Após uma hora de administração IT (1 – 10 µg), tanto os valores da exposição cumulativa (AUC; intervalo: 83,6 – 608 ng/h/ml) como da exposição máxima (C_{max}; intervalo: 16,4 – 132 ng/ml) eram variáveis e dependentes da dose, mas pareciam apenas aproximadamente proporcionais à dose. As concentrações plasmáticas após perfusão IT (≤ 21,6 µg/dia) contínua (≥ 48 h) parecem ser relativamente baixas e tipicamente indetetáveis (isto é, cerca de 80% das amostras de plasma colhidas nos doentes da dor não contêm medicamento quantificável; < 0,04 ng/ml). Não foi observada acumulação de ziconotida no plasma após administração IT prolongada (até 9 meses).

Distribuição

A ziconotida mediana no volume de distribuição LCR (Vd: 99 ml) situa-se entre o volume de LCR na espinal medula (aproximadamente 75 ml) e o volume total de LCR (aproximadamente 130 ml). A ziconotida parece distribuir-se principalmente no LCR até ser transferida para a circulação sistêmica. Uma vez chegada à circulação sistêmica, a ziconotida parece ser distribuída de uma forma mais extensa, baseada num volume de distribuição plasmática de aproximadamente 30 l e liga-se (não especificamente) apenas cerca de 53% às proteínas plasmáticas humanas.

Biotransformação

A ziconotida é um péptido constituído por 25 aminoácidos de ocorrência natural da configuração L, não parecendo ser metabolizada de forma apreciável no LCR. Após a passagem para a circulação sistêmica, prevê-se que a ziconotida seja principalmente suscetível à clivagem proteolítica por diversas peptidases/proteases ubíquas presentes na maioria dos órgãos (por exemplo, rim, fígado, pulmão, músculo, etc.) e, portanto, degradada em fragmentos de péptidos e nos seus aminoácidos livres constituintes individuais. Prevê-se que os aminoácidos livres produzidos sejam captados por sistemas transportadores celulares e submetidos ao metabolismo intermédio normal ou utilizados como substratos para processos biossintéticos constitutivos. Devido à ampla distribuição destas peptidases, não se prevê que a insuficiência hepática ou renal afete a clearance sistêmica da ziconotida. A atividade biológica dos diversos produtos de degradação proteolítica previstos não foi avaliada. É pouco provável que os produtos de degradação da ziconotida tenham uma atividade biológica significativa, uma vez que se descobriu que os péptidos constituídos pelas estruturas circulares de péptidos individuais têm afinidades de ligação pelos canais do cálcio sensíveis à voltagem de tipo N que são várias ordens de grandeza inferiores à do composto original (ziconotida).

Eliminação

A clearance média da ziconotida (0,38 ml/min) aproxima-se da velocidade de renovação do LCR humano adulto (0,3 – 0,4 ml/min). Assim, a ziconotida parece ser principalmente eliminada do LCR ($t_{1/2}$ média= 4,6 h) pelo fluxo do LCR para fora do SNC através das vilosidades aracnoides com a transferência subsequente para a circulação sistêmica. É possível observar concentrações plasmáticas muito baixas de ziconotida em circulação após a administração IT devido tanto à baixa velocidade de perfusão IT como à clearance plasmática relativamente rápida. A semivida ($t_{1/2}$) média de eliminação plasmática é de 1,3 h. A ziconotida é um péptido de peso molecular relativamente reduzido (PM = 2.639) e é filtrada pelo glomérulo do rim, mas apenas quantidades mínimas de ziconotida (< 1%) são recuperadas na urina humana após perfusão intravenosa. Tal sucede porque quase toda a substância ativa filtrada é rapidamente sujeita a endocitose e por último transportada outra vez para a circulação sistêmica.

Insuficiência hepática e renal

Não foram realizados quaisquer estudos formais de avaliação do impacto da disfunção renal ou hepática; no entanto, considerando que as peptidases estão presentes em diversos órgãos, não se prevê que a disfunção renal ou hepática tenha um impacto significativo na exposição sistêmica da ziconotida.

Outras populações especiais

Embora existam apenas dados limitados, não há nenhum efeito óbvio da raça, altura, peso, sexo ou idade na exposição da ziconotida no LCR após administração IT.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Apenas se observaram efeitos em estudos não clínicos a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica.

Em estudos de perfusão intratecal contínua subcrónica em ratos e cães, foram observados efeitos comportamentais com doses ≥ 8 vezes à dose de perfusão intratecal clínica recomendada de 21,6 $\mu\text{g}/\text{dia}$ (numa base de mg/kg). Estes efeitos foram definidos por ações farmacológicas exageradas

da ziconotida e não por lesões neurotóxicas ou toxicidade dos órgãos-alvo. As observações incluíram efeitos neurológicos transitórios e reversíveis consistindo de tremores, movimentos descoordenados e hiper e hipoactividade.

As consequências a longo prazo para a função neuronal do bloqueio contínuo dos canais de cálcio de tipo N não foram demonstradas em animais experimentais. As alterações na sinalização neurológica não foram estudadas em animais experimentais. A ziconotida não induziu mutação genética bacteriana e não foi genotóxica. Não foram realizados estudos crónicos em animais para avaliar o potencial carcinogénico da ziconotida. No entanto, a ziconotida não induziu transformação celular na análise *in vitro* do embrião do hamster sírio (SHE) e não aumentou a proliferação celular (formação de lesões pré-neoplásticas) nem a apoptose após exposição intratecal subcrónica em cães.

Em estudos de fertilidade realizados em ratos, não se registaram efeitos nos machos mas foram observadas reduções nos corpos lúteos, nos locais de implantação e no número de embriões vivos nas fêmeas. Não foram observados efeitos adversos na reprodução das fêmeas e no desenvolvimento pós-natal em ratos com exposições sistémicas até 2.300 vezes superiores às exposições humanas com a dose intratecal máxima recomendada.

A ziconotida não foi teratogénica nos ratos e nos coelhos com exposições < 100 vezes os níveis plasmáticos humanos.

Estes resultados não indicam um risco significativo para os humanos devido às exposições sistémicas relativamente elevadas necessárias para provocar estes efeitos em ratos e coelhos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Metionina
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis
Ácido clorídrico (ajuste de pH)
Hidróxido de sódio (ajuste de pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

4 anos

Prazo de validade em uso (medicamento diluído)

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 60 dias a 37°C.

De um ponto de vista microbiológico, se o produto for diluído deve ser imediatamente transferido para a bomba de perfusão. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação durante a utilização e as condições anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ultrapassar as 24 horas a uma temperatura de 2 a 8°C, a não ser que a diluição tenha sido feita em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não congelar. Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de vidro do tipo I com tampas de borracha de butilo revestidas de polímero fluorado.

Cada frasco para injetáveis contém 1, 2 ou 5 ml de solução para perfusão.

Um frasco para injetáveis por embalagem.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Se for necessária diluição, Prialt deve ser diluído assepticamente com solução injetável de cloreto de sódio isenta de conservantes a 9 mg/ml (0,9%) antes de ser utilizado. A concentração da solução utilizada na bomba de perfusão não deve ser inferior a 5 µg/ml de ziconotida numa bomba externa e 25 µg/ml numa bomba interna.

Deverão ser adotados procedimentos assépticos rigorosos durante a preparação e a manipulação da solução para perfusão e o reenchimento da bomba. O doente e os profissionais de saúde devem estar familiarizados com a manipulação do sistema de perfusão externo ou interno e devem estar cientes da necessidade de se protegerem de infeções.

É necessário solicitar aos fabricantes instruções específicas para utilização das bombas.

Foi demonstrado que Prialt é química e fisicamente compatível com a bomba Synchronmed implantável e com a bomba CADD-Micro externa, aos níveis de concentração indicados acima. Foi demonstrada estabilidade química e física em utilização durante 14 dias a 37°C na bomba Synchronmed, sem que a bomba tivesse sido anteriormente exposta ao medicamento. O enchimento inicial deve portanto ser substituído ao fim de 14 dias.

Prialt revelou-se estável durante 60 dias a 37°C na bomba Synchronmed anteriormente exposta ao medicamento. Foi demonstrada estabilidade durante 21 dias à temperatura ambiente na bomba CADD-Micro.

Os dados técnicos são fornecidos apenas para informação e não devem limitar a escolha do profissional de saúde. Na administração do Prialt devem ser utilizadas bombas com marcação CE equivalentes à bomba Synchronmed e à bomba CADD-Micro.

As bombas anteriormente utilizadas para administrar outros medicamentos devem ser lavadas três vezes com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) (isenta de conservantes) antes de serem cheias com Prialt. A introdução de ar no reservatório ou no cartucho da bomba deve ser minimizada, uma vez que o oxigénio pode degradar a ziconotida.

Antes do início da terapêutica, uma bomba interna deve ser lavada três vezes com 2 ml de Prialt a 25 µg/ml. A concentração de Prialt numa bomba que nunca tenha sido utilizada pode ser reduzida devido à adsorção nas superfícies do dispositivo e/ou à diluição pelo espaço residual do dispositivo. Por este motivo, após a primeira utilização de Prialt, o reservatório deve ser esvaziado e reenchido ao fim de 14 dias. A partir daí, a bomba deve ser esvaziada e reenchida de 60 em 60 dias.

Prialt deve ser inspecionado visualmente antes de ser administrado, para verificar se contém partículas ou sinais de descoloração. A solução não deve ser utilizada se se apresentar descolorada ou turva, ou se se observarem partículas.

Para utilização única. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eisai Ltd.,
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Herts
AL10 9SN
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/302/001 – 1 ml solução para perfusão.
EU/1/04/302/002 – 2 ml solução para perfusão.
EU/1/04/302/003 – 5 ml solução para perfusão.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de fevereiro de 2005
Data da última renovação: 18 de setembro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Eisai Manufacturing Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Herts
AL10 9SN
Reino Unido

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança Atualizados**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança atualizados para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Prialt 25 microgramas/ml solução para perfusão
ziconotida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml contém 25 microgramas de ziconotida (sob a forma de acetato)
Cada frasco para injetáveis contém 500 microgramas de ziconotida (sob a forma de acetato)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

metionina, cloreto de sódio, água para injetáveis, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão.

1 frasco para injetáveis de 20 ml
500 microgramas/20 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intratecal

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar. Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eisai Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
Herts
AL10 9SN
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/302/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Prialt 25 µg/ml solução para perfusão
ziconotida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml contém 25 microgramas de ziconotida (sob a forma de acetato)
Cada frasco para injetáveis contém 500 microgramas de ziconotida (sob a forma de acetato)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

metionina, cloreto de sódio, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão

1 frasco para injetáveis de 20 ml
500 microgramas/20 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intratecal

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar. Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eisai Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
Herts
AL10 9SN
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/302/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Prial 100 microgramas/ml solução para perfusão
ziconotida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml:

Cada ml contém 100 microgramas de ziconotida (sob a forma de acetato).
Cada frasco para injetáveis contém 100 microgramas de ziconotida (sob a forma de acetato).

2 ml:

Cada ml contém 100 microgramas de ziconotida (sob a forma de acetato).
Cada frasco para injetáveis contém 200 microgramas de ziconotida (sob a forma de acetato).

5 ml:

Cada ml contém 100 microgramas de ziconotida (sob a forma de acetato).
Cada frasco para injetáveis contém 500 microgramas de ziconotida (sob a forma de acetato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

metionina, cloreto de sódio, água para injetáveis, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão.

1 ml:

1 frasco para injetáveis de 1 ml
1 ml
100 microgramas/1 ml

2 ml:

1 frasco para injetáveis de 2 ml
2 ml
200 microgramas/2 ml

5 ml:

1 frasco para injetáveis de 5 ml
5 ml
500 microgramas/5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intratecal.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar. Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eisai Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
Herts
AL10 9SN
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

1 ml:

EU/1/04/302/001

2 ml:

EU/1/04/302/002

5 ml:

EU/1/04/302/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Prialt 100 µg/ml para perfusão
Ziconotida
Via intratecal

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml:

1 ml

100 µg/1 ml

2 ml:

2 ml

200 µg/2 m

5 ml:

5 ml

500 µg/5 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informações para o utilizador

Prialt 25 microgramas/ml, solução para perfusão.

Ziconotida

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Prialt e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Prialt
3. Como utilizar Prialt
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Prialt
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Prialt e para que é utilizado

Prialt contém a substância ativa ziconotida que pertence a um grupo de medicamentos designados por analgésicos. Prialt é utilizado para o tratamento da dor prolongada intensa em adultos que necessitam de um analgésico por injeção intratecal (injeção no espaço que rodeia a medula espinal e o cérebro).

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Prialt

Não lhe deve ser administrado Prialt

- se tem alergia à ziconotida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se lhe estiver a ser administrado um medicamento contra o cancro no espaço em volta da medula espinal.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Prialt

- presentemente, os efeitos a longo prazo de Prialt não são conhecidos e não foi excluída a possibilidade de efeitos tóxicos sobre a medula espinal. Se for necessário um tratamento prolongado pode ser necessária monitorização (conforme decidido pelo seu médico).
- se lhe estiverem a administrar Prialt através de uma bomba usada fora do seu corpo, é importante que verifique uma vez por dia se há sinais de infeção no ponto onde o tubo entra no seu corpo.
- se observar sinais de infeção em volta do tubo, como, por exemplo, vermelhidão da pele, inchaço, dor ou secreção, deve informar o seu médico imediatamente para ser tratado da infeção.
- se a área em volta do tubo ficar sensível embora sem sinais de infeção, deve consultar o seu médico o mais rapidamente possível uma vez que a sensibilidade pode ser um sinal inicial de infeção.
- se lhe estiver a ser administrado Prialt através de uma bomba usada fora do seu corpo e qualquer parte da tubagem de perfusão se desligar, deve contactar imediatamente o seu médico ou enfermeiro.
- se tiver um destes sintomas: febre alta, dor de cabeça, rigidez do pescoço, cansaço, confusão, sensação de enjoo, vómitos ou crises ocasionais, poderão ser sinais de meningite. Deve informar imediatamente o seu médico se notar algum dos sintomas acima referidos.

- se notar qualquer alteração adversa no seu raciocínio, humor ou memória, informe o seu médico.
- informe o seu médico se estiver a fazer quimioterapia.
- pode ter um nível aumentado de uma enzima chamada creatina-cinase no sangue e embora esta não cause geralmente sintomas ou problemas, é provável que o seu médico queira monitorizar o seu nível. Além disso, também pode ter ocasionalmente problemas musculares. Neste caso, deve informar imediatamente o seu médico, porque este pode decidir parar o seu tratamento com Prialt.
- Deve informar imediatamente o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes sintomas depois de lhe ter sido administrado o tratamento: respiração sibilante súbita, dificuldade em respirar, dor no peito, inchaço das pálpebras, face ou lábios, erupção cutânea ou comichão (afetando especialmente todo o corpo). Podem ser sinais de uma reação alérgica grave.
- em doentes que sofrem de dor intensa de longa duração, existe uma probabilidade mais elevada de suicídio e de tentativa de suicídio do que na população em geral. Prialt também pode causar ou agravar uma depressão em pessoas que já são suscetíveis. Se se sentir deprimido ou se tiver antecedentes de depressão, queira informar o seu profissional de saúde antes de lhe iniciarem a administração de Prialt. Se sentir um agravamento da sua depressão depois de iniciar Prialt ou se tiver quaisquer outros sintomas que afetem o seu estado de humor, queira informar o seu profissional de saúde.
- pode sentir sonolência ou pode não estar totalmente consciente do que o rodeia enquanto lhe está a ser administrado o tratamento. Se tal ocorrer, deve informar imediatamente o seu médico, porque este pode decidir parar o seu tratamento com Prialt.

Crianças e adolescentes

Prialt não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Prialt

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos (por exemplo, baclofeno utilizado para tratar a espasticidade muscular, clonidina utilizada para tratar a tensão arterial elevada, bupivacaína utilizada para anestesia local, morfina utilizada para a dor, propofol utilizado para anestesia geral ou qualquer medicamento que seja administrado por injeção intratecal (injeção no espaço que rodeia a espinal medula e o cérebro)). É possível que sinta sonolência se tomar Prialt com alguns outros medicamentos utilizados para tratar a dor.

Gravidez e aleitamento

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Prialt não é recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Foi referido que a utilização de Prialt provoca confusão e sonolência. Consulte o seu médico antes de conduzir ou utilizar máquinas.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose intratecal máxima recomendada (21,6 µg/dia), ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Prialt

O seu tratamento com Prialt será gerido por um médico com experiência na administração de medicamentos no espaço em volta da espinal medula e na utilização de bombas de perfusão internas e externas.

A dose inicial recomendada é no máximo de 2,4 microgramas por dia. O seu médico ajustará a dose de Prialt de acordo com a gravidade da dor ao adicionar não mais de 2,4 microgramas/dia. A dose

máxima é de 21,6 microgramas/dia. No início do seu tratamento, o médico pode aumentar a sua dose a intervalos de 1 a 2 dias ou mais. Em caso de necessidade, pode reduzir-se a dose ou parar-se a injeção se os efeitos secundários forem demasiado grandes.

Prialt é administrado como uma injeção contínua muito lenta no espaço que rodeia a medula espinal (via intratecal). O medicamento será administrado de forma contínua a partir de uma bomba implantada na parede abdominal ou colocada externamente numa bolsa com cinto. O seu médico discutirá consigo o tipo de bomba mais adequado para si e quando terá de encher novamente a sua bomba.

Se achar que ainda tem muitas dores enquanto está a receber o Prialt, ou que os efeitos secundários são muito grandes, fale com o seu médico.

Antes de lhe receitar Prialt, o seu médico pode decidir de, lentamente, deixar de lhe administrar opiáceos (outros tipos de medicamentos que são utilizados para tratar a dor) na sua medula espinal substituindo-os por medicamentos alternativos de combate à dor.

Se receber mais Prialt do que deveria

Se lhe for administrado mais Prialt do que o seu médico pretendia, pode sentir-se indisposto com sinais como, por exemplo, confusão, problemas com a fala, dificuldade em encontrar palavras, tremura excessiva, atordoamento, sonolência excessiva, sensação de enjoo ou vômitos. Se tal acontecer, consulte imediatamente o seu médico ou hospital.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode ter efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários graves

Deve informar imediatamente o seu médico se detetar estes efeitos secundários graves porque pode necessitar de tratamento médico urgente.

- Meningite (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas) – é a inflamação do revestimento do cérebro e da medula espinal geralmente causada por uma infeção. Os sintomas de meningite são dores de cabeça, rigidez do pescoço, aversão a luzes intensas, febre, vômitos, confusão e sonolência).
- Convulsões (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas) – convulsões (crises convulsivas) é uma situação em que o corpo de uma pessoa treme rapidamente e sem controlo. Durante uma convulsão, os músculos da pessoa contraem-se e relaxam repetidas vezes e a pessoa pode perder a consciência.
- Pensamentos suicidas ou tentativa de suicídio (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).
- Rabdomiólise (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas) – é a degradação das fibras musculares que pode causar lesão dos rins. Os sintomas de rabdomiólise são cor anormal da urina (cor castanha), diminuição da produção de urina, fraqueza muscular, dores musculares e sensação dolorosa nos músculos.
- Coma (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas) – um estado de inconsciência com dificuldade de responder ou acordar.

- Reação anafilática (desconhece-se o número de pessoas afetadas) – é uma reação alérgica grave cujos sinais são pieira súbita, dificuldade em respirar, dor no peito, inchaço das pálpebras, face ou lábios, erupção na pele ou comichão (afetando, especialmente, todo o corpo).

Outros efeitos secundários:

Muito frequentes (pode afetar mais de 1 utilizador em cada 10)

Confusão, tonturas, visão desfocada, dor de cabeça, movimento rápido dos olhos para trás e para a frente, perda ou diminuição da memória (esquecimento), vômitos, náuseas, fraqueza geral e sonolência.

Frequentes (pode afetar 1 a 10 utilizadores em cada 100)

Falta de apetite, ansiedade ou ansiedade agravada, alucinações, incapacidade para adormecer ou para dormir, agitação, desorientação, depressão ou depressão agravada, nervosismo, alterações de humor, alterações do estado mental (pensamento anormal, confusão), paranoia, irritabilidade, confusão agravada, dificuldades de aprendizagem, memória ou pensamento, ausência ou diminuição dos reflexos, problemas de expressão ou compreensão de palavras, articulação deficiente das palavras, dificuldade em falar ou perda da capacidade de falar, lentidão, diminuição do equilíbrio ou coordenação, sensação de ardor, aumento de sensação anormal, nível reduzido de consciência (falta de resposta ou quase inconsciente), sedação, dificuldade de concentração, problemas como o sentido do olfato, sentido do paladar esquisito ou inexistente, tremura, formigueiro, visão dupla, perturbações visuais, intolerância à luz, zumbido nos ouvidos (tinido), tonturas ou sensação de girar, atordoamento ou tonturas ao levantar, tensão arterial baixa, falta de ar, boca seca, dor abdominal, náuseas agravadas, diarreia, prisão de ventre, transpiração, comichão, fraqueza muscular, espasmos musculares, câibras musculares, dores musculares ou articulares, urinar (micção) difícil ou doloroso, dificuldade em iniciar ou controlar a urina (micção), sensação de tremer, quedas, dor ou dor exacerbada, fadiga, sensação de frio, inchaço da face, pernas ou pés, dor no peito, alterações químicas sanguíneas, prostração mental e perda de peso.

Pouco frequentes (pode afetar 1 a 10 utilizadores em cada 1.000)

Infeção da corrente sanguínea (sangue), delírio (sensação de confusão mental), perturbação psicótica (pensamento e perceções anormais), perturbações do pensamento, sonhos anormais, incoerência (incapacidade fazer sentido), perda de consciência, estupor (ausência de resposta/dificuldade em acordar), convulsões (crises convulsivas), trombose, encefalopatia (perturbação cerebral), agressividade, ritmo cardíaco anormal, dificuldade em respirar, indigestão, erupção cutânea, inflamação muscular, dor de costas, contrações musculares súbitas, dor no pescoço, insuficiência renal aguda, medições anormais do traçado cardíaco (ECG), temperatura corporal elevada, dificuldade em andar.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Prialt

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade refere-se ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 60 dias a 37°C.

De um ponto de vista microbiológico, se o produto for diluído deve ser imediatamente transferido para a bomba de perfusão. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação durante a utilização e as condições anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ultrapassar as 24 horas a uma temperatura de 2 a 8°C, a não ser que a diluição tenha sido feita em condições assépticas controladas e validadas.

Não utilize este medicamento se verificar qualquer descoloração ou turvação ou se se observarem partículas em suspensão.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Prialt

- A substância ativa é a ziconotida.
- Um ml de solução contém 25 microgramas de ziconotida (sob a forma de acetato).
- Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 500 microgramas de ziconotida (sob a forma de acetato).
- Os outros componentes são metionina, cloreto de sódio, água para injetáveis, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

Qual o aspeto de Prialt e conteúdo da embalagem

Prialt é uma solução para perfusão (perfusão). A solução é transparente e incolor. Prialt é fornecido em embalagens de um único frasco de 20 ml.

Titular da autorização de introdução no mercado

Eisai Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
Herts
AL10 9SN
Reino Unido

Fabricante

Eisai Manufacturing Limited
Mosquito Way
Hatfield
Herts
AL10 9SN
Reino Unido

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Eisai SA/NV
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

Lietuva

Eisai Ltd.
Tel. + 44 (0)208 600 1400
(Jungtinė Karalystė)

България

Eisai Ltd.
Тел.: + 44 (0)208 600 1400
(Обединено кралство)

Luxembourg/Luxemburg

Eisai SA/NV
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839

Danmark

Eisai AB
Tlf: + 46 (0)8 501 01 600
(Sverige)

Deutschland

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 696 65 85-0

Eesti

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0)208 600 1400
(Ühendkuningriik)

Ελλάδα

Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: +30 210 668 3000

España

Eisai Farmacéutica, S.A.
Tel: +(34) 91 455 94 55

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0)208 600 1400
(Velika Britanija)

Ireland

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0)208 600 1400
(United Kingdom)

Ísland

Eisai AB
Sími: + 46 (0)8 501 01 600
(Svíþjóð)

Italia

Eisai S.r.l.
Tel: + 39 02 5181401

Magyarország

Eisai Ltd.
Tel.: + 44 (0)208 600 1400
(Egyesült Királyság)

Malta

Associated Drug Company Ltd
Tel: +356 (0) 227 780 00

Nederland

Eisai B.V.
Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Norge

Eisai AB
Tlf: + 46 (0)8 501 01 600
(Sverige)

Österreich

Eisai GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

Polska

Eisai Ltd.
Tel.: + 44 (0)208 600 1400
(Wielka Brytania)

Portugal

Eisai Farmacêutica,
Unipessoal Lda
Tel: + 351 214 875 540

România

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0)208 600 1400
(Marea Britanie)

Slovenija

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0)208 600 1400
(Velika Britanija)

Slovenská republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839
(Česká republika)

Suomi/Finland

Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0)8 501 01 600
(Ruotsi/Sverige)

Κύπρος
Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: +30 210 668 3000

Sverige
Eisai AB
Tel: + 46 (0)8 501 01 600

Latvija
Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0)208 600 1400
(Lielbritānija)

United Kingdom
Eisai Ltd.
Tel: +44 (0)208 600 1400

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções de utilização e manipulação

Prialt é fornecido como uma solução transparente e incolor em frascos de utilização única. Antes de ser administrado, deve ser inspecionado visualmente para verificar se contém partículas ou sinais de descoloração. A solução não deve ser utilizada se se apresentar descolorada ou turva, ou se se observarem partículas.

Para utilização única. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Se for necessária diluição, Prialt deve ser diluído assepticamente com solução injetável de cloreto de sódio isenta de conservantes a 9 mg/ml (0,9%) antes de ser utilizado. A concentração da solução utilizada na bomba de perfusão não deve ser inferior a 5 µg/ml de ziconotida numa bomba externa e 25 µg/ml numa bomba interna.

Deverão ser adotados procedimentos assépticos rigorosos durante a preparação e a manipulação da solução para perfusão e o reenchimento da bomba. O doente e os profissionais de saúde devem estar familiarizados com a manipulação do sistema de perfusão externo ou interno e devem estar cientes da necessidade de se protegerem de infeções.

É necessário solicitar aos fabricantes instruções específicas para utilização das bombas.

Foi demonstrado que Prialt é química e fisicamente compatível com a bomba Synchronomed implantável e com a bomba CADD-Micro externa, aos níveis de concentração indicados acima. Foi demonstrada estabilidade química e física em utilização durante 14 dias a 37°C na bomba Synchronomed, sem que a bomba tivesse sido anteriormente exposta ao medicamento. O enchimento inicial deve portanto ser substituído ao fim de 14 dias.

Prialt revelou-se estável durante 60 dias a 37°C na bomba Synchronomed anteriormente exposta ao medicamento. Foi demonstrada estabilidade durante 21 dias à temperatura ambiente na bomba CADD-Micro.

Os dados técnicos são fornecidos apenas para informação e não devem limitar a escolha do profissional de saúde. Na administração de Prialta devem ser utilizadas bombas com marcação CE equivalentes à bomba Synchronmed e à bomba CADD-Micro.

As bombas anteriormente utilizadas para administrar outros medicamentos devem ser lavadas três vezes com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) (isenta de conservantes) antes de serem cheias com ziconotida. A introdução de ar no reservatório ou no cartucho da bomba deve ser minimizada, uma vez que o oxigênio pode degradar a ziconotida.

Antes do início da terapêutica, uma bomba interna deve ser lavada três vezes com 2 ml da solução a 25 µg/ml. A concentração de Prialta numa bomba que nunca tenha sido utilizada pode ser reduzida devido à adsorção nas superfícies do dispositivo e/ou à diluição pelo espaço residual do dispositivo. Por este motivo, após a primeira utilização de Prialta, o reservatório deve ser esvaziado e reenchido ao fim de 14 dias. A partir daí, a bomba deve ser esvaziada e reenchida de 60 em 60 dias.

Folheto informativo: Informações para o utilizador

Prialt 100 microgramas/ml, solução para perfusão. Ziconotida

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Prialt e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Prialt
3. Como utilizar Prialt
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Prialt
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Prialt e para que é utilizado

Prialt contém a substância ativa ziconotida que pertence a um grupo de medicamentos designados por analgésicos. Prialt é utilizado para o tratamento da dor prolongada intensa em adultos que necessitam de um analgésico por injeção intratecal (injeção no espaço que rodeia a medula espinal e o cérebro).

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Prialt

Não lhe deve ser administrado Prialt

- se tem alergia à ziconotida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se lhe estiver a ser administrado um medicamento contra o cancro no espaço em volta da medula espinal.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Prialt

- presentemente, os efeitos a longo prazo de Prialt não são conhecidos e não foi excluída a possibilidade de efeitos tóxicos sobre a medula espinal. Se for necessário um tratamento prolongado pode ser necessária monitorização (conforme decidido pelo seu médico).
- se lhe estiverem a administrar Prialt através de uma bomba usada fora do seu corpo, é importante que verifique uma vez por dia se há sinais de infeção no ponto onde o tubo entra no seu corpo.
- se observar sinais de infeção em volta do tubo, como, por exemplo, vermelhidão da pele, inchaço, dor ou secreção, deve informar o seu médico imediatamente para ser tratado da infeção.
- se a área em volta do tubo ficar sensível embora sem sinais de infeção, deve consultar o seu médico o mais rapidamente possível uma vez que a sensibilidade pode ser um sinal inicial de infeção.
- se lhe estiver a ser administrado Prialt através de uma bomba usada fora do seu corpo e qualquer parte da tubagem de perfusão se desligar, deve contactar imediatamente o seu médico ou enfermeiro.
- se tiver um destes sintomas: febre alta, dor de cabeça, rigidez do pescoço, cansaço, confusão, sensação de enjoo, vómitos ou crises ocasionais, poderão ser sinais de meningite. Deve informar imediatamente o seu médico se notar algum dos sintomas acima referidos.

- se notar qualquer alteração adversa no seu raciocínio, humor ou memória, informe o seu médico.
- informe o seu médico se estiver a fazer quimioterapia.
- pode ter um nível aumentado de uma enzima chamada creatina-cinase no sangue e embora esta não cause geralmente sintomas ou problemas, é provável que o seu médico queira monitorizar o seu nível. Além disso, também pode ter ocasionalmente problemas musculares. Neste caso, deve informar imediatamente o seu médico, porque este pode decidir parar o seu tratamento com Prialt.
- Deve informar imediatamente o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes sintomas depois de lhe ter sido administrado o tratamento: respiração sibilante súbita, dificuldade em respirar, dor no peito, inchaço das pálpebras, face ou lábios, erupção cutânea ou comichão (afetando especialmente todo o corpo). Podem ser sinais de uma reação alérgica grave.
- em doentes que sofrem de dor intensa de longa duração, existe uma probabilidade mais elevada de suicídio e de tentativa de suicídio do que na população em geral. Prialt também pode causar ou agravar uma depressão em pessoas que já são suscetíveis. Se se sentir deprimido ou se tiver antecedentes de depressão, queira informar o seu profissional de saúde antes de lhe iniciarem a administração de Prialt. Se sentir um agravamento da sua depressão depois de iniciar Prialt ou se tiver quaisquer outros sintomas que afetem o seu estado de humor, queira informar o seu profissional de saúde.
- pode sentir sonolência ou pode não estar totalmente consciente do que o rodeia enquanto lhe está a ser administrado o tratamento. Se tal ocorrer, deve informar imediatamente o seu médico, porque este pode decidir parar o seu tratamento com Prialt.

Crianças e adolescentes

Prialt não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Prialt

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos (por exemplo, baclofeno utilizado para tratar a espasticidade muscular, clonidina utilizada para tratar a tensão arterial elevada, bupivacaína utilizada para anestesia local, morfina utilizada para a dor, propofol utilizado para anestesia geral ou qualquer medicamento que seja administrado por injeção intratecal (injeção no espaço que rodeia a espinal medula e o cérebro)). É possível que sinta sonolência se tomar Prialt com alguns outros medicamentos utilizados para tratar a dor.

Gravidez e aleitamento

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Prialt não é recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Foi referido que a utilização de Prialt provoca confusão e sonolência. Consulte o seu médico antes de conduzir ou utilizar máquinas.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose intratecal máxima recomendada (21,6 µg/dia), ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Prialt

O seu tratamento com Prialt será gerido por um médico com experiência na administração de medicamentos no espaço em volta da espinal medula e na utilização de bombas de perfusão internas e externas.

A dose inicial recomendada é no máximo de 2,4 microgramas por dia. O seu médico ajustará a dose de Prialt de acordo com a gravidade da dor ao adicionar não mais de 2,4 microgramas/dia. A dose máxima é de 21,6 microgramas/dia. No início do seu tratamento, o médico pode aumentar a sua dose a intervalos de 1 a 2 dias ou mais. Em caso de necessidade pode reduzir-se a dose ou parar-se a injeção se os efeitos secundários forem demasiado grandes.

Prialt é administrado como uma injeção contínua muito lenta no espaço que rodeia a medula espinal (via intratecal). O medicamento será administrado de forma contínua a partir de uma bomba implantada na parede abdominal ou colocada externamente numa bolsa com cinto. O seu médico discutirá consigo o tipo de bomba mais adequado para si e quando terá de encher novamente a sua bomba.

Se achar que ainda tem muitas dores enquanto está a receber o Prialt, ou que os efeitos secundários são muito grandes, fale com o seu médico.

Antes de lhe receitar Prialt, o seu médico pode decidir de, lentamente, deixar de lhe administrar opiáceos (outros tipos de medicamentos que são utilizados para tratar a dor) na sua medula espinal substituindo-os por medicamentos alternativos de combate à dor.

Se receber mais Prialt do que deveria

Se lhe for administrado mais Prialt do que o seu médico pretendia, pode sentir-se indisposto com sinais como, por exemplo, confusão, problemas com a fala, dificuldade em encontrar palavras, tremura excessiva, atordoamento, sonolência excessiva, sensação de enjoo ou vômitos. Se tal acontecer, consulte imediatamente o seu médico ou hospital.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode ter efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários graves

Deve informar imediatamente o seu médico se detetar estes efeitos secundários graves porque pode necessitar de tratamento médico urgente.

- Meningite (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas) – é a inflamação do revestimento do cérebro e da medula espinal geralmente causada por uma infeção. Os sintomas de meningite são dores de cabeça, rigidez do pescoço, aversão a luzes intensas, febre, vômitos, confusão e sonolência).
- Convulsões (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas) – convulsões (crises convulsivas) é uma situação em que o corpo de uma pessoa treme rapidamente e sem controlo. Durante uma convulsão, os músculos da pessoa contraem-se e relaxam repetidas vezes e a pessoa pode perder a consciência.
- Pensamentos suicidas ou tentativa de suicídio (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).
- Rabdomiólise (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas) – é a degradação das fibras musculares que pode causar lesão dos rins. Os sintomas de rabdomiólise são cor anormal da urina (cor castanha), diminuição da produção de urina, fraqueza muscular, dores musculares e sensação dolorosa nos músculos.
- Coma (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas) – um estado de inconsciência com dificuldade de responder ou acordar.

- Reação anafilática (desconhece-se o número de pessoas afetadas) – é uma reação alérgica grave cujos sinais são pieira súbita, dificuldade em respirar, dor no peito, inchaço das pálpebras, face ou lábios, erupção na pele ou comichão (afetando, especialmente, todo o corpo).

Outros efeitos secundários:

Muito frequentes (pode afetar mais de 1 utilizador em cada 10)

Confusão, tonturas, visão desfocada, dor de cabeça, movimento rápido dos olhos para trás e para a frente, perda ou diminuição da memória (esquecimento), vômitos, náuseas, fraqueza geral e sonolência.

Frequentes (pode afetar 1 a 10 utilizadores em cada 100)

Falta de apetite, ansiedade ou ansiedade agravada, alucinações, incapacidade para adormecer ou para dormir, agitação, desorientação, depressão ou depressão agravada, nervosismo, alterações de humor, alterações do estado mental (pensamento anormal, confusão), paranoia, irritabilidade, confusão agravada, dificuldades de aprendizagem, memória ou pensamento, ausência ou diminuição dos reflexos, problemas de expressão ou compreensão de palavras, articulação deficiente das palavras, dificuldade em falar ou perda da capacidade de falar, lentidão, diminuição do equilíbrio ou coordenação, sensação de ardor, aumento de sensação anormal, nível reduzido de consciência (falta de resposta ou quase inconsciente), sedação, dificuldade de concentração, problemas como o sentido do olfato, sentido do paladar esquisito ou inexistente, tremura, formigueiro, visão dupla, perturbações visuais, intolerância à luz, zumbido nos ouvidos (tinido), tonturas ou sensação de girar, atordoamento ou tonturas ao levantar, tensão arterial baixa, falta de ar, boca seca, dor abdominal, náuseas agravadas, diarreia, prisão de ventre, transpiração, comichão, fraqueza muscular, espasmos musculares, câibras musculares, dores musculares ou articulares, urinar (micção) difícil ou doloroso, dificuldade em iniciar ou controlar a urina (micção), sensação de tremer, quedas, dor ou dor exacerbada, fadiga, sensação de frio, inchaço da face, pernas ou pés, dor no peito, alterações químicas sanguíneas, prostração mental e perda de peso.

Pouco frequentes (pode afetar 1 a 10 utilizadores em cada 1.000)

Infeção da corrente sanguínea (sangue), delírio (sensação de confusão mental), perturbação psicótica (pensamento e perceções anormais), perturbações do pensamento, sonhos anormais, incoerência (incapacidade fazer sentido), perda de consciência, estupor (ausência de resposta/dificuldade em acordar), convulsões (crises convulsivas), trombose, encefalopatia (perturbação cerebral), agressividade, ritmo cardíaco anormal, dificuldade em respirar, indigestão, erupção cutânea, inflamação muscular, dor de costas, contrações musculares súbitas, dor no pescoço, insuficiência renal aguda, medições anormais do traçado cardíaco (ECG), temperatura corporal elevada, dificuldade em andar.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Prialt

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade refere-se ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 60 dias a 37°C.

De um ponto de vista microbiológico, se o produto for diluído deve ser imediatamente transferido para a bomba de perfusão. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação durante a utilização e as condições anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ultrapassar as 24 horas a uma temperatura de 2 a 8°C, a não ser que a diluição tenha sido feita em condições assépticas controladas e validadas.

Não utilize este medicamento se verificar qualquer descoloração ou turvação ou se se observarem partículas em suspensão.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Prialt

- A substância ativa é a ziconotida.
- Um ml de solução contém 100 microgramas de ziconotida (sob a forma de acetato).
- Cada frasco para injetáveis de 1 ml contém 100 microgramas; cada frasco para injetáveis de 2 ml contém 200 microgramas; cada frasco para injetáveis de 5 ml contém 500 microgramas.
- Os outros componentes (excipientes) são metionina, cloreto de sódio, água para injetáveis, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

Qual o aspeto de Prialt e conteúdo da embalagem

Prialt é uma solução para perfusão (perfusão). A solução é transparente e incolor. O Prialt é fornecido em embalagens contendo um único frasco de 1 ml, 2 ml ou 5 ml. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da autorização de introdução no mercado:

Eisai Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
Herts
AL10 9SN
Reino Unido

Fabricante:

Eisai Manufacturing Limited
Mosquito Way
Hatfield
Herts
AL10 9SN
Reino Unido

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Eisai SA/NV
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

Lietuva

Eisai Ltd.
Tel. + 44 (0)208 600 1400
(Jungtinė Karalystė)

България

Eisai Ltd.
Тел.: + 44 (0)208 600 1400
(Обединено кралство)

Luxembourg/Luxemburg

Eisai SA/NV
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839

Danmark

Eisai AB
Tlf: + 46 (0)8 501 01 600
(Sverige)

Deutschland

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 696 65 85-0

Eesti

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0)208 600 1400
(Ühendkuningriik)

Ελλάδα

Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: +30 210 668 3000

España

Eisai Farmacéutica, S.A.
Tel: +(34) 91 455 94 55

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0)208 600 1400
(Velika Britanija)

Ireland

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0)208 600 1400
(United Kingdom)

Ísland

Eisai AB
Sími: + 46 (0)8 501 01 600
(Svíþjóð)

Italia

Eisai S.r.l.
Tel: + 39 02 5181401

Magyarország

Eisai Ltd.
Tel.: + 44 (0)208 600 1400
(Egyesült Királyság)

Malta

Associated Drug Company Ltd
Tel: +356 (0) 227 780 00

Nederland

Eisai B.V.
Tel: + 31 (0) 900 575 3340

Norge

Eisai AB
Tlf: + 46 (0)8 501 01 600
(Sverige)

Österreich

Eisai GesmbH
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

Polska

Eisai Ltd.
Tel.: + 44 (0)208 600 1400
(Wielka Brytania)

Portugal

Eisai Farmacêutica,
Unipessoal Lda
Tel: + 351 214 875 540

România

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0)208 600 1400
(Marea Britanie)

Slovenija

Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0)208 600 1400
(Velika Britanija)

Slovenská republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839
(Česká republika)

Suomi/Finland

Eisai AB
Puh/Tel: + 46 (0)8 501 01 600
(Ruotsi/Sverige)

Κύπρος
Arriani Pharmaceuticals S.A.
Τηλ: +30 210 668 3000

Sverige
Eisai AB
Tel: + 46 (0)8 501 01 600

Latvija
Eisai Ltd.
Tel: + 44 (0)208 600 1400
(Lielbritānija)

United Kingdom
Eisai Ltd.
Tel: +44 (0)208 600 1400

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos..

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções de utilização e manipulação

Prialt é fornecido como uma solução transparente e incolor em frascos de utilização única. Antes de ser administrado, deve ser inspecionado visualmente para verificar se contém partículas ou sinais de descoloração. A solução não deve ser utilizada se se apresentar descolorada ou turva, ou se se observarem partículas.

Para utilização única. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Se for necessária diluição, Prialt deve ser diluído assepticamente com solução injetável de cloreto de sódio isenta de conservantes a 9 mg/ml (0,9%) antes de ser utilizado. A concentração da solução utilizada na bomba de perfusão não deve ser inferior a 5 µg/ml de ziconotida numa bomba externa e 25 µg/ml numa bomba interna.

Deverão ser adotados procedimentos assépticos rigorosos durante a preparação e a manipulação da solução para perfusão e o reenchimento da bomba. O doente e os profissionais de saúde devem estar familiarizados com a manipulação do sistema de perfusão externo ou interno e devem estar cientes da necessidade de se protegerem de infeções.

É necessário solicitar aos fabricantes instruções específicas para utilização das bombas.

Foi demonstrado que Prialt é química e fisicamente compatível com a bomba Synchronomed implantável e com a bomba CADD-Micro externa, aos níveis de concentração indicados acima. Foi demonstrada estabilidade química e física em utilização durante 14 dias a 37°C na bomba Synchronomed, sem que a bomba tivesse sido anteriormente exposta ao medicamento. O enchimento inicial deve portanto ser substituído ao fim de 14 dias.

Prialt revelou-se estável durante 60 dias a 37°C na bomba Synchronomed anteriormente exposta ao medicamento. Foi demonstrada estabilidade durante 21 dias à temperatura ambiente na bomba CADD-Micro.

Os dados técnicos são fornecidos apenas para informação e não devem limitar a escolha do profissional de saúde. Na administração de Prialta devem ser utilizadas bombas com marcação CE equivalentes à bomba Synchronmed e à bomba CADD-Micro.

As bombas anteriormente utilizadas para administrar outros medicamentos devem ser lavadas três vezes com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) (isenta de conservantes) antes de serem cheias com ziconotida. A introdução de ar no reservatório ou no cartucho da bomba deve ser minimizada, uma vez que o oxigênio pode degradar a ziconotida.

Antes do início da terapêutica, uma bomba interna deve ser lavada três vezes com 2 ml da solução a 25 µg/ml. A concentração de Prialta numa bomba que nunca tenha sido utilizada pode ser reduzida devido à adsorção nas superfícies do dispositivo e/ou à diluição pelo espaço residual do dispositivo. Por este motivo, após a primeira utilização de Prialta, o reservatório deve ser esvaziado e reenchido ao fim de 14 dias. A partir daí, a bomba deve ser esvaziada e reenchida de 60 em 60 dias.