

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prialt® 100 Mikrogramm/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 100 µg Ziconotid (als Acetat).

Jede Durchstechflasche zu 1 ml enthält 100 µg Ziconotid (als Acetat).

Jede Durchstechflasche zu 2 ml enthält 200 µg Ziconotid (als Acetat).

Jede Durchstechflasche zu 5 ml enthält 500 µg Ziconotid (als Acetat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung (Infusion).

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prialt® wird angewendet zur Behandlung von starken, chronischen Schmerzen bei Erwachsenen, die eine intrathekale (i. th.) Analgesie benötigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Ziconotid sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der intrathekalen (i. th.) Gabe von Arzneimitteln vorgenommen werden.

Patienten sollten sowohl vor als auch nach Beginn und während der intrathekalen Gabe von Ziconotid sowie unmittelbar nach Auftreten von Anzeichen oder Symptomen einer Depression, neuropsychiatrisch untersucht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.8 und 5.1).

Dosierung

Initiale Dosierung

Die Dosierung von Ziconotid sollte mit *nicht mehr als* 2,4 µg/Tag eingeleitet werden und je nach Ansprechen des einzelnen Patienten auf das Analgetikum und den auftretenden Nebenwirkungen titriert werden.

Dosistitration

Bei jeder Dosistitration sind die Dosisanforderungen zu bestimmen und die Infusionsflussrate der Pumpe ist so anzupassen, dass mit ihr die neue Dosierung erreicht wird.

Patienten können bis zur Höchstdosis von 21,6 µg/Tag in Dosisschritten von ≤ 2,4 µg/Tag titriert werden. Das minimale Intervall zwischen den Dosiserhöhungen beträgt 24 Stunden. Das empfohlene Intervall beträgt aus Sicherheitsgründen mindestens 48 Stunden.

Die Tageshöchstdosis beträgt 21,6 µg/Tag (0,9 µg/h).

Die mediane Dosis beim Ansprechen beträgt ca. 6,0 µg/Tag und ca. 75 % der Responder in placebokontrollierten klinischen Studien benötigten ≤ 9,6 µg/Tag. Berichte aus dem klinischen Praxisalltag zeigen jedoch, dass Responder zum Einschränkung schwerwiegender Nebenwirkungen eine geringere

Tagesdosis von circa 3,0 µg/Tag bis 4,5 µg/Tag oder weniger benötigen könnten.

Die Dosis von intrathekal verabreichtem Ziconotid ist entsprechend dem Schmerzgrad, dem Ansprechen des Patienten auf die Therapie und dem Auftreten von Nebenwirkungen anzupassen.

Allgemeine Behandlung von Nebenwirkungen

Falls erforderlich, kann die Dosis zur Behebung von unerwünschten Wirkungen um eine beliebige Menge gesenkt und die Infusion auch ganz abgesetzt werden.

Absetzrichtlinie

Die Behandlung ist abzusetzen, wenn keine oder eine unzureichende Wirksamkeit erreicht wird, definiert als Schmerzlinderung um weniger als 20 % bei der höchsten vertragenen Dosis. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist vom Arzt immer individuell zu bewerten.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine Untersuchungen an Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Bei der Gabe von Ziconotid an Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist Vorsicht geboten.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine Untersuchungen an Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Bei der Gabe von Ziconotid an Patienten mit Leberfunktionsstörung ist Vorsicht geboten.

Ältere Patienten ≥ 65 Jahre

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass eine Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung bei Patienten ≥ 65 Jahre häufiger vorkommt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ziconotid bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Intrathekale Anwendung.

Ziconotid muss als Dauerinfusion über einen intrathekalen Katheter unter Verwendung einer externen oder intern implantierten mechanischen Infusionspumpe verabreicht werden, die ein genaues Infusionsvolumen abgeben kann. Da das Risiko einer Meningitis nach längerer Katheterisierung des Intrathekalraums mit einem externen Katheterinfusionssystem höher ist, werden zur Gabe von Ziconotid über einen längeren Zeitraum interne Systeme empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Ein externes Kathetersystem sollte nur verwendet werden, wenn ein internes System nicht implantiert werden kann.

Sind niedrige Ziconotiddosen erforderlich, zum Beispiel zu Beginn der Titrierung, muss Ziconotid vor der Anwendung mit einer konservierungsmittelfreien Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnt werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Kombination mit einer i. th. Chemotherapie (siehe Abschnitt 4.5).

Psychosen, die unter Ziconotid auftraten, in der Vorgeschichte.

Suizidversuch oder Suizidgedanken, die unter Ziconotid auftraten, in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8).

Infektion an der Mikroinfusions-Injektionsstelle, unkontrollierte hämorrhagische Diathese und Spinalkanalobstruktion, die das Zirkulieren des Liquors (CSF) beeinträchtigt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten sollten vor und nach Beginn sowie während der intrathekalen Gabe von Ziconotid und unmittelbar nach Auftreten von Anzeichen oder Symptomen einer Depression neuropsychiatrisch untersucht werden (siehe Abschnitt 4.3, 4.4 und 4.8).

Betreuungspersonen müssen sofort einen Arzt verständigen, wenn der Patient Symptome eines potentiell lebensbedrohlichen unerwünschten Ereignisses aufweist.

Langzeitanwendung

Auch wenn Ziconotid in offenen klinischen Langzeitstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit untersucht wurde, wurden keine kontrollierten Studien über mehr als drei Wochen durchgeführt (siehe Abschnitt 5.1). Mögliche lokale toxische Wirkungen auf das Rückenmark nach Langzeitanwendung wurden nicht ausgeschlossen und präklinische Daten sind in dieser Hinsicht beschränkt (siehe Abschnitt 5.3). Daher ist bei Langzeitanwendung Vorsicht geboten.

Infektionsrisiko

Die intrathekale (i. th.) Anwendung von Arzneimitteln birgt das Risiko von potentiell schwerwiegenden Infektionen wie Meningitis, die lebensbedrohlich sein können. Eine Meningitis aufgrund des Eindringens von Organismen entlang des Katheters oder die versehentliche Kontamination des Infusionssystems ist eine bekannte Komplikation der intrathekalen Gabe von Arzneimitteln, insbesondere mit externen Systemen.

Patienten und Ärzte müssen auf typische Meningitissymptome und -zeichen achten.

Die optimale intrathekale Platzierung der Katheterspitze wurde nicht ermittelt. Eine niedrigere Platzierung, z. B. im Lendenbereich, kann die Inzidenz von Ziconotid-bedingten unerwünschten neurologischen Wirkungen reduzieren. Die Platzierung der Katheterspitze sollte sorgfältig überlegt werden, um einen adäquaten Zugang zu den nozizeptiven Segmenten im Rückenmark zu gewährleisten und gleichzeitig die Arzneimittelkonzentration im Gehirn so gering wie möglich zu halten.

Nur wenige Patienten haben eine systemische Chemotherapie und i. th. Ziconotid erhalten. Bei der Gabe von Ziconotid an Patienten, die eine systemische Chemotherapie erhalten, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Erhöhungen der Kreatinkinase

Erhöhungen der Kreatinkinase, gewöhnlich asymptomatisch, sind bei Patienten unter intrathekalem Ziconotid häufig. Gelegentlich kommt es zu einer progressiven Erhöhung

der Kreatinkinase. Jedoch wird eine Überwachung der Kreatinkinase empfohlen. Im Falle einer progressiven Erhöhung oder einer klinisch signifikanten Erhöhung in Kombination mit den klinischen Merkmalen einer Myopathie oder Rhabdomyolyse sollte ein Absetzen von Ziconotid in Betracht gezogen werden.

Allergische Reaktionen

In klinischen Studien wurden keine allergischen Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie, beobachtet und die Immunogenität von i. th. gegebenem Ziconotid erscheint gering. Jedoch kann die Möglichkeit schwerer allergischer Reaktionen nicht ausgeschlossen werden, und es sind Spontanberichte anaphylaktischer Reaktionen eingegangen.

Unerwünschte kognitive und neuropsychiatrische Wirkungen

Unerwünschte kognitive und neuropsychiatrische Wirkungen, insbesondere Verwirrung, sind bei mit Ziconotid behandelten Patienten häufig. Eine kognitive Beeinträchtigung tritt typischerweise nach mehrwöchiger Behandlung auf. Bei mit Ziconotid behandelten Patienten wurde über Episoden von akuten psychiatrischen Störungen wie Halluzinationen, paranoiden Reaktionen, Feindseligkeit, Aggressivität, Delirium, Psychose und manischen Reaktionen berichtet. Beim Auftreten von Zeichen oder Symptomen kognitiver Beeinträchtigung oder unerwünschter neuropsychiatrischer Wirkungen sollte die Ziconotiddosis reduziert oder abgesetzt werden, wobei aber andere Ursachen mit möglichem Einfluss berücksichtigt werden sollten. Die kognitiven Wirkungen von Ziconotid sind normalerweise innerhalb von 1–4 Wochen nach Absetzen des Arzneimittels reversibel, können jedoch in einigen Fällen fortbestehen. Es wird empfohlen, die Patienten vor und nach Beginn der intrathekalen Anwendung von Ziconotid neuropsychiatrisch zu untersuchen.

Bei Patienten mit starken chronischen Schmerzen besteht eine höhere Inzidenz von Suizid und Suizidversuchen als in der Allgemeinbevölkerung. Ziconotid kann Depressionen verursachen oder verschlechtern und bei prädisponierten Patienten eine Suizidgefahr darstellen. Bei Patienten, bei denen vor Behandlungsbeginn Suizid-bezogene Ereignisse in der Vorgeschichte bekannt sind, besteht ein größeres Risiko für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten, weshalb sie während der Behandlung sorgfältig überwacht werden müssen. Patienten (und deren Betreuungspersonen) sind anzuweisen, bei Anzeichen von Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten medizinischen Rat einzuholen.

Patienten mit Suizidversuchen unter Ziconotid in der Vorgeschichte sollte Ziconotid nicht erneut gegeben werden. Ziconotid ist bei Patienten mit Suizidversuch oder Suizidgedanken unter Ziconotid in der Vorgeschichte kontraindiziert (Abschnitt 4.3).

Depression des zentralen Nervensystems (ZNS)

Während der Behandlung mit Ziconotid kam es bei Patienten zu Bewusstseinsbeeinträchtigungen. Der Patient bleibt gewöhnlich bei Bewusstsein und es kommt nicht zur Atemdepression. Das Ereignis kann selbst-

begrenzend sein, jedoch sollte bis zu dessen Abklingen die Ziconotidbehandlung ausgesetzt werden. Von einer erneuten Behandlung mit Ziconotid wird bei diesen Patienten abgeraten. Ebenfalls sollte das Absetzen einer gleichzeitigen Behandlung mit Arzneimitteln, die eine ZNS-Depression bewirken, in Betracht gezogen werden, da diese zu einer verminderten Wachsamkeit führen können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Ziconotid wurden keine speziellen klinischen Arzneimittelinteraktionsstudien durchgeführt. Jedoch lassen die geringen Ziconotid-Plasmakonzentrationen, der Metabolismus durch ubiquitäre Peptidasen und die relativ geringe Plasmaproteinbindung (siehe Abschnitt 5.2) stoffwechselbasierte Interaktionen oder durch Plasmaproteinverdrängung bedingte Interaktionen zwischen Ziconotid und anderen Arzneimitteln unwahrscheinlich erscheinen.

Es liegen keine Daten zur Interaktion zwischen der i. th. Chemotherapie und i. th. Ziconotid vor. Ziconotid darf nicht mit einer i. th. Chemotherapie kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.3).

Nur wenige Patienten haben eine systemische Chemotherapie und i. th. Ziconotid erhalten. Bei der Gabe von Ziconotid an Patienten, die eine systemische Chemotherapie erhalten, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Es wird nicht erwartet, dass Arzneimittel, die bestimmte Peptidasen/Proteasen beeinflussen, einen Einfluss auf die Ziconotidplasmaexposition haben. Basierend auf sehr beschränkten klinischen Untersuchungen haben sowohl Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (z. B. Benazepril, Lisinopril und Moexipril) als auch HIV-Proteasehemmer (z. B. Ritonavir, Saquinavir, Indinavir) keine unmittelbar erkennbare Wirkung auf die Ziconotidplasmaexposition.

Ziconotid interagiert nicht mit Opiatrezeptoren. Sollen zu Beginn einer Ziconotidtherapie Opiate abgesetzt werden, sollte das Opiat ausschleichend entzogen werden. Bei Patienten, bei denen i. th. gegebene Opiate abgesetzt werden, sollte die i. th. Opiatinfusionsdosis ausschleichend über einige Wochen abgesetzt und durch eine pharmakologisch äquivalente Dosis von oralen Opiaten ersetzt werden. Die zusätzliche Gabe von i. th. Ziconotid neben einer stabilen Dosis von i. th. Morphin (siehe Abschnitt 5.1) ist möglich, erfordert aber besondere Vorsicht, da in Studie 202 trotz niedrig dosiertem Ziconotid eine hohe Rate neuropsychiatrischer unerwünschter Wirkungen (Verwirrtheit/abnorme Gedanken, paranoiden Reaktionen und Halluzinationen sowie auffälliges Gangbild), einige davon von schwerwiegender Natur, beobachtet wurde. Beobachtet wurden auch Erbrechen und Anorexie sowie ein peripheres Ödem, wenn i. th. Ziconotid zusätzlich zu i. th. Morphin gegeben wurde. Die zusätzliche Gabe von i. th. Morphin neben stabilen Dosen von i. th. Ziconotid wird besser vertragen (es wurde

über Pruritus berichtet) (siehe auch unter Abschnitt 5.1).

Bei der gleichzeitigen Gabe von Ziconotid mit systemischem Baclofen, Clonidin, Bupivacain oder Propofol wurde eine erhöhte Inzidenz von Somnolenz beobachtet, so dass von deren gleichzeitiger Anwendung bis auf weiteres abgeraten wird.

Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von partiellen Opiatrezeptoragonisten (z. B. Buprenorphin) mit Ziconotid vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ziconotid bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Ziconotid während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ziconotid / Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Prialt® verzichtet werden soll / die Behandlung mit Ziconotid zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Zur Untersuchung der Auswirkungen auf die Fertilität wurden beim Menschen keine speziellen Studien mit Ziconotid durchgeführt. In einer Fertilitätsstudie an männlichen und weiblichen Ratten zeigten sich bei den männlichen Ratten keine Wirkungen, während bei den weiblichen Tieren Reduktionen der Corpora lutea, Implantationen und der Zahl der lebenden Embryos beobachtet wurden (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Prialt® hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Ziconotid kann Verwirrung, Somnolenz und sonstige unerwünschte neurologische Wirkungen hervorrufen. Deshalb müssen die Patienten angewiesen werden, in diesen Fällen nicht zu fahren und keine Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von als intrathekale Dauerinfusion gegebenem Ziconotid wurde an über 1400 Patienten beurteilt, die in Studien zu akuten und chronischen Schmerzen teil-

nahmen. Die Dauer der Behandlung reichte von einer einstündigen Bolusinfusion bis zur Daueranwendung über mehr als 6 Jahre. Die mittlere Expositionszeit betrug 43 Tage. Die Infusionsdosis reichte von 0,03–912 µg/Tag, mit einer medianen Enddosis von 7,2 µg/Tag.

In klinischen Studien kam es bei 88 % der Patienten zu unerwünschten Wirkungen. Die in klinischen Langzeitstudien am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen waren Schwindel (42 %), Übelkeit (30 %), Nystagmus (23 %), Verwirrung (25 %), Gangabnormalitäten (16 %), Beeinträchtigung des

Gedächtnisses (13 %), Verschwommensehen (14 %), Kopfschmerz (12 %), Asthenie (13 %), Erbrechen (11 %) und Somnolenz (10 %). Die meisten unerwünschten Wirkungen waren leicht bis mittelschwer und klangen mit der Zeit ab.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Soweit nicht anders vermerkt, gibt die Tabelle die Inzidenzraten der in klinischen Studien mit intrathekalem Ziconotid berichteten unerwünschten Wirkungen (Kurzzeit- und Langzeitexposition) an. Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die unerwünschten

Wirkungen in absteigender Häufigkeit aufgelistet.

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle 1

Tabelle 1

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Sepsis, Meningitis	
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktion ^a
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit, Anorexie		
Psychiatrische Erkrankungen	Verwirrung	Ängstlichkeit, akustische Halluzination, Schlaflosigkeit, Agitation, Desorientiertheit, Halluzination, visuelle Halluzination, Depression, Paranoia, Reizbarkeit, verschlimmerte Depression, Nervosität, Affektlabilität, Veränderungen der mentalen Verfassung, verschlimmerte Angstzustände, verschlimmerte Verwirrung	Delirium, psychotische Störungen, Suizidideation, Suizidversuch, Gedankenblockade, abnorme Träume, Aggressivität	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Nystagmus, Gedächtnisstörungen, Kopfschmerzen, Somnolenz	Dysarthrie, Amnesie, Dysgeusie, Tremor, Gleichgewichtsstörung, Ataxie, Aphasie, Gefühl von Brennen, Sedierung, Parästhesie, Hypästhesie, Aufmerksamkeitsstörung, Sprachstörungen, Areflexie, Koordinationsstörung, Lageschwindel, kognitive Störungen, Hyperästhesie, Hyporeflexie, Ageusie, vermindertes Bewusstsein, Dysästhesie, Parosmie, mentale Beeinträchtigung	Inkohärenz, Bewusstlosigkeit, Koma, Stupor, Konvulsionen, Schlaganfall, Enzephalopathie	
Augenerkrankungen	Verschwommensehen	Doppeltsehen, Sehstörungen, Photophobie		
Erkrankung des Ohrs und des Labyrinths		Schwindel, Tinnitus		
Herzkrankungen			Vorhofflimmern	
Gefäßerkrankungen		Orthostatische Hypotonie, Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe	Atemnot	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Diarrhoe, Mundtrockenheit, Obstipation, verschlimmerte Übelkeit, Oberbauchschmerzen	Dyspepsie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, vermehrtes Schwitzen	Hautausschlag	

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Gliederschmerzen, Myalgie, Muskelspasmen, Muskelkrampf, Muskelschwäche, Arthralgie, periphere Schwellung	Rhabdomyolyse, Myositis, Rückenschmerzen, Muskelzuckungen, Nackenschmerz	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnstauung, Harnverhaltung, Dysurie, Harninkontinenz	Akutes Nierenversagen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gangabnormalitäten, Asthenie	Müdigkeit, Fieber, Lethargie, peripheres Ödem, Rigor, Sturz, Brustschmerz, Kältegefühl, Schmerz, ängstliche Nervosität, verschlimmerte Schmerzen	Gehschwierigkeiten	
Untersuchungen		Erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut, vermindertes Gewicht	Abnormes Elektrokardiogramm, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte Kreatinphosphokinase MM im Blut, erhöhte Körpertemperatur	

a. Aus Spontanberichten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Meningitis

Die intrathekale Anwendung von Arzneimitteln birgt das Risiko von potentiell schwerwiegenden Infektionen wie Meningitis, die lebensbedrohlich sein können. Patienten und Ärzte müssen auf typische Meningitissymptome und -zeichen achten (siehe Abschnitt 4.4).

Anstiege der Kreatinphosphokinase

Anstiege der Kreatinphosphokinase verliefen in der Regel asymptomatisch. Eine Überwachung der Kreatinphosphokinase wird empfohlen. Im Falle eines progressiven Anstiegs oder einer signifikanten Erhöhung der Kreatinphosphokinase in Kombination mit den klinischen Merkmalen einer Myopathie oder Rhabdomyolyse sollte ein Absetzen von Ziconotid in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

CNS-Nebenwirkungen

Unerwünschte kognitive und neuropsychiatrische Wirkungen sind bei mit Ziconotid behandelten Patienten häufig. Eine kognitive Beeinträchtigung tritt typischerweise nach mehrwöchiger Behandlung auf. Bei mit Ziconotid behandelten Patienten wurde über Episoden von akuten psychiatrischen Störungen wie Halluzinationen, paranoiden Reaktionen, Feindseligkeit, Aggressivität, Delirium, Psychose und manischen Reaktionen berichtet. Beim Auftreten von Zeichen oder Symptomen kognitiver Beeinträchtigung oder unerwünschter neuropsychiatrischer Wirkungen sollte die Ziconotiddosis reduziert oder abgesetzt werden, wobei aber andere Ursachen mit möglichem Einfluss berücksichtigt werden sollten. Die kognitiven Wirkungen von Ziconotid sind normalerweise innerhalb von 1 bis 4 Wochen nach Absetzen des Arzneimittels reversibel, können jedoch in einigen Fällen fortbestehen.

Die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Suizidrisikos bei der Anwendung von Ziconotid nicht aus. Prialt®

ist kontraindiziert bei Patienten mit Suizidversuch oder Suizidgedanken unter Ziconotid in der Vorgeschichte (Abschnitt 4.3). Es wird empfohlen, die Patienten vor und nach Beginn der intrathekalen Anwendung von Ziconotid neuropsychiatrisch zu untersuchen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In Studien mit intravenösen Infusionen erhielten gesunde männliche Probanden Ziconotid in Dosen von bis zu 70.000 µg/Tag, dies entspricht dem 3.200fachen der empfohlenen täglichen intrathekalen Infusionsdosis. Bei fast allen Patienten, die hohe intravenöse Dosen Ziconotid erhielten, wurde eine orthostatische Hypotonie beobachtet.

Die maximal empfohlene intrathekale Dosis beträgt 21,6 µg/Tag. Die in den klinischen Studien maximal vorgesehene Dosis betrug 912 µg/Tag nach allmählicher Erhöhung über 7 Tage.

Symptome

In einer klinischen Studie erhielt ein männlicher Krebspatient versehentlich eine i. th. Ziconotidüberdosis von 744 µg über einen Zeitraum von 24 Stunden (31 µg/Stunde) und nahm nach einer Reduktion von 82 auf 2,5 mm auf der visuellen Analogskala der

Schmerzintensität (VASPI) die Behandlung in der vorgesehenen Dosis wieder auf. Bei einigen Patienten, die intrathekale Dosen über der maximal empfohlenen Dosis erhielten, wurden verstärkte pharmakologische Wirkungen wie z. B. Ataxie, Nystagmus, Schwindel, Stupor, vermindertes Bewusstsein, Muskelspasmen, Verwirrung, Sedierung, Hypotonie, Aphasie, Sprachstörungen, Übelkeit und Erbrechen beobachtet. Es gab keine Anzeichen für eine Atemdepression. Die meisten beobachteten Patienten erholten sich innerhalb von 24 Stunden nach Absetzen des Arzneimittels.

Behandlung

Bei Patienten, die eine Überdosis erhalten, sollten unterstützende ärztliche Maßnahmen ergriffen werden, bis die verstärkten pharmakologischen Wirkungen des Arzneimittels abgeklungen sind.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika; andere Analgetika und Antipyretika; ATC-Code: N02BG08

Wirkmechanismus

Ziconotid ist ein synthetisches Analogon eines ω-Conopeptids, MVIIA, das sich im Gift der marinen Kegelschnecke *Conus magus* findet. Es handelt sich um einen N-Typ-Kalziumantagonisten (NCCB). NCCBs regulieren die Freisetzung von Neurotransmittern in speziellen neuronalen Populationen, die für die spinale Verarbeitung von Schmerz verantwortlich sind. Durch die Bindung an diese neuronalen NCCBs inhibiert Ziconotid den spannungssensitiven Kalziumeinstrom in die primären nozizeptiven afferenten Nerven, die in den oberflächlichen Schichten des Hinterhorns des Rückenmarks enden. Dadurch wird wiederum deren Freisetzung von Neurotransmittern (einschließ-

lich Substanz P) und damit die Rückenmarkssignalisierung von Schmerz gehemmt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Obwohl nach 1-stündiger i. th. Gabe statistisch signifikante Zusammenhänge und eine logische Korrelation zwischen Liquorexposition (AUC, C_{max}) und Messgrößen des klinischen Ansprechens beobachtet wurden, wurden bisher noch keine gut definierten Dosis-Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen identifiziert. Bei vielen Respondern unter den Patienten kommt es innerhalb weniger Stunden nach Gabe einer geeigneten Dosis zu einer annähernd maximalen Analgesie. Allerdings kann sich die maximale Wirkung bei einigen Patienten verzögern. Angesichts des Eintritts von Analgesie und Nebenwirkungen bei ähnlichen Dosen beträgt das empfohlene minimale Intervall zwischen Dosiserhöhungen 24 Stunden. Das empfohlene Intervall beträgt aus Sicherheitsgründen mindestens 48 Stunden. Falls erforderlich, kann die Dosis zur Behebung von unerwünschten Wirkungen um eine beliebige Menge gesenkt (bzw. die Infusion auch ganz abgesetzt) werden.

Nebenwirkungen des Nervensystems, insbesondere Schwindel, Übelkeit und Gangabnormalitäten scheinen mit der Liquorexposition zu korrelieren, ein definitiver Zusammenhang wurde jedoch nicht gezeigt.

Angesichts der empfohlenen geringen i. th. Infusionsgeschwindigkeit und der relativ raschen Plasmaclearance ist die Plasmaexposition bei i. th. Infusionen gering (siehe Abschnitt 5.2). Daher sollten pharmakologische Wirkungen im Zusammenhang mit einer systemischen Exposition minimal sein.

Die mediane Dosis beim Ansprechen beträgt circa 6,0 µg/Tag und circa 75 % der Responder benötigten ≤ 9,6 µg/Tag in placebo-kontrollierten klinischen Studien. Berichte aus dem klinischen Praxisalltag zeigen jedoch, dass zum Einschränkung schwerwiegender Nebenwirkungen Responder eine geringere Tagesdosis von circa 3,0 µg/Tag bis 4,5 µg/Tag oder weniger benötigen könnten.

Um das Auftreten von schweren Nebenwirkungen zu beschränken, werden unter ständiger Berücksichtigung der engen therapeutischen Breite eine geringe Anfangsdosis und ein langsames Titrationsintervall empfohlen. Es wird eine maximale Dosis von 21,6 µg/Tag empfohlen.

In klinischen Studien wurde allerdings festgestellt, dass Patienten, die Dosen von 21,6 µg/Tag nach langsamer Erhöhung über einen Zeitraum von 3 bis 4 Wochen vertragen, im Allgemeinen auch höhere Dosen bis zu 48,0 µg/Tag vertragen.

Es gibt kein Anzeichen für die Entwicklung einer pharmakologischen Toleranz gegenüber Ziconotid bei Patienten. In Anbetracht der beschränkten Datenlage kann die Entwicklung einer Toleranz jedoch nicht ausgeschlossen werden. Wenn die erforderliche Ziconotiddosis kontinuierlich erhöht wird, ohne dass ein Nutzen oder eine Erhöhung der Nebenwirkungen eintritt, sollte eine Untersuchung der Durchlässigkeit des intrathekalen Katheters in Betracht gezogen werden.

Alternative Dosierungsschemata, wie z. B. der Dosierungsbeginn mit niedrigeren Dosen Ziconotid und die Bolusgabe, wurden in einer begrenzten Zahl von klinischen Studien untersucht, die in der Fachliteratur zu finden sind.

Studien mit Bolusgabe deuten darauf hin, dass Bolusgaben zwar zur Identifizierung von Patienten nützlich sein können, die eventuell von einer Langzeitbehandlung mit Ziconotid profitieren könnten, dass Bolusgaben wahrscheinlich aber zu mehr unerwünschten Wirkungen führen als die Behandlung mittels Dauerinfusion. Diese Studien zeigen, dass alternative Arten der Anwendung von Ziconotid durchaus möglich sind, aber auf Grund der begrenzten Zahl von Patienten sind die Resultate nicht aussagekräftig und es liegen derzeit keine ausreichenden Beweise vor, um klare Empfehlungen für solche alternativen Dosierungsschemata zu geben.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden drei placebokontrollierte klinische Studien mit i. th. Ziconotid durchgeführt.

Zwei Kurzzeitstudien, die Studien 95-001 (maligne Schmerzen) und 96-002 (nicht maligne Schmerzen) an 366 Patienten zeigten die Wirksamkeit von i. th. Ziconotid bei starken chronischen Schmerzen mittels Verwendung der prozentualen Veränderung auf der visuellen Analogskala der Schmerzintensität (VASPI) als primäre Wirksamkeitsvariable. Hierbei handelte es sich um Kurzzeitstudien von 5- bzw. 6-tägiger Dauer mit rascherer Dosissteigerung und höheren Dosen als in Abschnitt 4.2. empfohlen.

Siehe Tabelle 2 und Tabelle 3 auf Seite 6

Die Ätiologie der Schmerzen in den Studien 95-001 (maligne Schmerzen) und 96-002 (nicht maligne Schmerzen) waren unterschiedlich und umfassten Knochenschmerzen (n = 38) hauptsächlich aufgrund von Knochenmetastasen (n = 34), Myelopathie (n = 38), von denen die Hälfte eine Rückenmarksverletzung mit Lähmung hatte (n = 19), Neuropathie (n = 79), Radikulopathie (n = 24), Rückenmarksschmerzen (n = 91) überwiegend aufgrund des Versagens einer Rückenoperation (n = 82), und sonstige Ätiologien (n = 82). Einige Patienten hatten mehr als eine Schmerzursache. Die Wirksamkeit von i. th. Ziconotid war in allen Gruppen offensichtlich.

Die Studie 301 (n = 220) dauerte länger (21 Tage), beinhaltete eine sanftere Dosissteigerung und niedrigere Dosen des i. th. Ziconotid und umfasste das refraktärste Patientenkollektiv in den drei Studien. Bei allen Patienten der Studie 301 hatte eine i. th. Therapie mit Kombinationsanalgetika versagt, und die Ärzte waren der Auffassung, dass 97 % der Patienten gegenüber den verfügbaren Behandlungen refraktär waren. Die Mehrzahl hatte Rückenmarksschmerzen (n = 134), insbesondere nach Versagen einer Rückenoperation (n = 110); ein kleinerer Teil hatte Neuropathie (n = 36). Nur fünf hatten maligne Schmerzen. Der primäre Endpunkt war die prozentuale Veränderung des VASPI-Scores. Die Wirksamkeit von i. th. Ziconotid war in der Studie 301 niedriger als in den beiden beschriebenen Kurzzeitstudien. Die Häufigkeit und Schwere der unerwünschten Wirkungen war ebenfalls geringer, was

Tabelle 2 Wirksamkeitsergebnisse der Studie 95-001 (maligne Schmerzen und nicht maligne Schmerzen; Staats et al. 2004)

Parameter	Initiale Behandlungszuordnung		
	Ziconotid (n = 71)	Placebo (n = 40)	p-Wert
Mittlerer VASPI-Score zu Studienbeginn in mm (SD)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	–
Mittlerer VASPI-Score am Ende der initialen Titrierung in mm (SD)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	–
% Verbesserung des VASPI-Scores am Ende der initialen Titrierung (SD)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Responder ^a n (%)	34 (47,9 %)	7 (17,5 %)	0,001
Anfangsdosis Ziconotid	9,6 µg/Tag (0,4 µg/h)		
Titrierungshäufigkeit	alle 12 h		
Angepasste ^b Anfangsdosis	2,4 µg/Tag (0,1 µg/h) oder weniger		
Angepasste ^b Titrierungshäufigkeit	alle 24 h bis Höchstdosis oder Analgesie		
Dosis am Ende der Titrierung (µg/h)			
Mittel	0,91		
Median	0,60		
Bereich	0,074–9,36		

^a Responder waren definiert als Patienten bei denen 1) es zu einem Abfall des VASPI-Scores um ≥ 30 % gegenüber dem Ausgangswert kam; 2) die gleichzeitige Gabe von Opiatanalgetika stabil war oder gesenkt werden konnte; und 3) sofern sie Opiate erhielten, der Opiattyp gegenüber dem Zeitraum vor der Ziconotidinfusion unverändert blieb.

^b Prüfplanänderungen für eine bessere Verträglichkeit waren notwendig, nachdem eine große Anzahl an neurologischen unerwünschten Ereignissen auftrat und zu hohen Abbruchraten führte. Unerwünschte Ereignisse waren reversibel und ihre Inzidenz nahm mit abnehmender Anfangsdosis und abnehmender Titrationshäufigkeit ab.

Studiendauer: Fünf Tage
SD – Standardabweichung.

hauptsächlich auf eine niedrigere Anfangsdosis von 2,4 µg/Tag (0,1 µg/h) zurückzuführen war. Die Titration war nach frühestens 24 Stunden erlaubt und die Dosissteigerungen auf 1,2–2,4 µg/Tag begrenzt.

Siehe Tabelle 4

Erfahrungen nach Markteinführung

Seit der Zulassung wurden Daten aus der Anwendungspraxis zur Langzeitbehandlung von Schmerzen mit Ziconotid als Monotherapie bei < 100 Patienten veröffentlicht. Bei Patienten, die auf eine initiale Probebehandlung (etwa 50 % der Patienten) ansprachen, führte die sichere und wirksame Anwendung von Ziconotid mit niedriger Anfangsdosis, niedriger Titrationsdosis und weniger häufigen Titrationsintervallen zu einer Schmerzlinderung mit verbessertem Sicherheitsprofil und war vergleichbar mit den Ergebnissen bei hoher Anfangsdosis und schneller Titration.

Untersuchungen zur kombinierten Anwendung von i. th. Morphin

Aus den klinischen Studien 201 und 202 geht hervor, dass durch die Kombination von i. th. Ziconotid und i. th. Morphin bei Patienten, deren Schmerzen mit der maximal verträglichen Dosis von i. th. Ziconotid (Median 8,7 µg/Tag, Mittelwert 25,7 µg/Tag – Studie 201) bzw. mit i. th. Morphin (Studie 202) alleine nur unzureichend kontrolliert wurden, die Schmerzen wirksam gemindert und auch die systemische Opioid-Gabe über einen längeren Zeitraum nachhaltig reduziert werden können. Durch die zusätzliche Gabe von i. th. Ziconotid neben stabilen Dosen von i. th. Morphin kann es wie bei der Einleitung einer Monotherapie mit i. th. Ziconotid zum Auftreten unerwünschter Wirkungen psychotischer Natur (z. B. Halluzinationen, paranoide Reaktionen) kommen bzw. ein Absetzen der Therapie aufgrund vermehrter Nebenwirkungen erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.5).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Liquorpharmakokinetik von Ziconotid wurde nach einstündigen i. th. Infusionen von 1–10 µg Ziconotid bei Patienten mit chronischen Schmerzen untersucht. Die Plasmapharmakokinetik nach intravenösen Dosen (0,3–10 µg/kg/24 h) wurde ebenfalls untersucht. Die Daten zur i. th. und intravenösen Pharmakokinetik sind nachstehend aufgeführt.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 7

Resorption

Nach einstündiger i. th. Gabe (1–10 µg) waren die Werte für die kumulative Exposition (AUC; Bereich: 83,6–608 ng/h/ml) und die maximale Exposition (C_{max}; Bereich: 16,4–132 ng/ml) variabel und dosisabhängig, erschienen jedoch nur annähernd dosisproportional. Die Plasmakonzentrationen nach kontinuierlicher (≥ 48 h) i. th. Infusion (≤ 21,6 µg/Tag) erscheinen relativ gering und typischerweise nicht nachweisbar (d. h. ca. 80 % der von den Schmerzpatienten entnommenen Plasmaproben enthalten kein quantifizierbares Arzneimittel; < 0,04 ng/ml). Nach i. th. Langzeitgabe (bis zu 9 Monate) wurde keine Kumulation von Ziconotid im Plasma festgestellt.

Tabelle 3 Wirksamkeitsergebnisse der Studie 96-002 (nicht maligne Schmerzen; Wallace et al. 2006)

Parameter	Initiale Behandlungszuordnung		p-Wert
	Ziconotid (n = 169) ^b	Placebo (n = 86)	
Mittlerer VASPI-Score zu Studienbeginn in mm (SD)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	–
Mittlerer VASPI-Score am Ende der initialen Titrierung in mm (SD)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	–
% Verbesserung des VASPI-Scores am Ende der initialen Titrierung (SD)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Responder ^a n (%)	57 (33,7 %)	11 (12,8 %)	< 0,001
Anfangsdosis Ziconotid	9,6 µg/Tag (0,4 µg/h)		
Titrierungshäufigkeit	alle 24 h bis Analgesie, Höchstdosis oder UE		
Titrierungszeit (h) und Dosis (µg/h)	0–24 0,4 24–48 0,9 48–72 1,8 72–96 3,4 96–120 5,3 120–144 7,0		
Angepasste ^c Anfangsdosis	2,4 µg/Tag (0,1 µg/h)		
Angepasste ^c Titrierungshäufigkeit	alle 24 h bis Höchstdosis oder Analgesie		
Angepasste ^c Titrierungszeit (h) und Dosis (µg/h)	0–24 0,1 24–48 0,2 48–72 0,3 72–96 0,6 96–120 1,2 120–144 2,4		
Dosis am Ende der Titrierung (µg/h)	Mittel 1,02 Median 0,50 Bereich 0,019–9,60		

^a Responder waren definiert als Patienten bei denen 1) es zu einem Abfall des VASPI-Scores um ≥ 30 % gegenüber dem Ausgangswert kam; 2) die gleichzeitige Gabe von Opiatanalgetika stabil war oder gesenkt werden konnte; und 3) sofern sie Opiate erhielten, der Opiattyp gegenüber dem Zeitraum vor der Ziconotidinfusion unverändert blieb.

^b Von 164 Patienten wurde am Ende der Titrierung VASPI-Scores für Ziconotid erhoben.

^c Prüfplanänderungen für eine bessere Verträglichkeit waren notwendig aufgrund aufgetretener unerwünschter Ereignisse bei hohen Dosen.

Studiendauer: Sechs Tage, mit anschließender 5-tägiger, ambulanter Erhaltungstherapie bei Ziconotidrespondern
SD – Standardabweichung.

Tabelle 4 Wirksamkeitsergebnisse der Studie 301 (refraktäre Schmerzen; Rauck et al. 2006)

Parameter	Initiale Behandlungszuordnung		p-Wert
	Ziconotid (n = 112)	Placebo (n = 108)	
Mittlerer VASPI-Score zu Studienbeginn in mm (SD)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	–
Mittlerer VASPI-Score am Ende der initialen Titrierung in mm (SD)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	–
% Verbesserung des VASPI-Scores am Ende der initialen Titrierung (SD)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Responder ^a n (%)	18 (16,1 %)	13 (12,0 %)	0,390
Anfangsdosis Ziconotid	2,4 µg/Tag (0,1 µg/h)		
Titrierungshäufigkeit	mindestens 24 h		
Titrationdosis	begrenzt auf 1,2–2,4 µg/Tag (0,05–0,10 µg/h)		
Dosis am Ende der Titrierung (µg/h)	Mittel 0,29 Median 0,25 Bereich 0,0–0,80		

^a Responder waren definiert als diejenigen Patienten, bei denen es zu einem ≥ 30%igen Abfall des VASPI-Scores gegenüber dem Ausgangswert kam.

Studiendauer: 21 Tage
SD – Standardabweichung

Verteilung

Das mediane Ziconotid-Verteilungsvolumen im Liquor (Vd: 99 ml) liegt zwischen dem Rückenmarkliquorvolumen (ca. 75 ml) und dem Gesamtliquorvolumen (ca. 130 ml). Ziconotid verteilt sich offensichtlich überwiegend im Liquor, bis es in die systemische Zirkulation übergeht. Beim Erreichen der systemischen Zirkulation ist Ziconotid offenbar angesichts des Plasmaverteilungsvolumens von ca. 30 l stärker verteilt und ist nur zu ca. 53 % (unspezifisch) an humane Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Ziconotid ist ein aus 25 natürlich vorkommenden Aminosäuren der L-Konfiguration bestehendes Peptid und scheint nicht in nennenswerter Weise im Liquor verstoffwechselt zu werden. Nach dem Übergang in die systemische Zirkulation unterliegt Ziconotid vermutlich primär der proteolytischen Spaltung durch verschiedene ubiquitäre Peptidasen/Proteasen, die in den meisten Organen vorhanden sind (z. B. Nieren, Leber, Lunge, Muskeln, etc.) und so zu Peptidfragmenten und den einzelnen freien Aminosäuren, aus denen sie bestehen, abgebaut werden. Von den generierten freien Aminosäuren wird angenommen, dass sie von zellulären Trägersystemen aufgenommen werden und entweder dem normalen Intermediärstoffwechsel unterliegen oder als Substrate für den konstitutiven biosynthetischen Prozess verwendet werden. Aufgrund der weiten Verteilung dieser Peptidasen wird nicht erwartet, dass eine Störung der Leber- oder Nierenfunktion die systemische Clearance von Ziconotid beeinflussen würde. Die biologische Aktivität der verschiedenen erwarteten proteolytischen Abbauprodukte wurde nicht beurteilt. Es ist unwahrscheinlich, dass die Abbauprodukte von Ziconotid eine nennenswerte biologische Aktivität besitzen, da festgestellt wurde, dass Peptide, die aus den individuellen Peptidschleifenstrukturen bestehen, eine Bindungsaffinität für spannungssensitive N-Typ-Kalziumkanäle haben, die mehrere Größenordnungen geringer sind als diejenige der Ausgangssubstanz (Ziconotid).

Elimination

Die mittlere Ziconotid-CI (0,38 ml/min) entspricht annähernd der Liquor-Umsatzrate beim erwachsenen Menschen (0,3–0,4 ml/min). Somit wird Ziconotid offenbar hauptsächlich durch den Fluss des Großteils des Liquors aus dem ZNS durch die Arachnoidalzotten mit anschließendem Transfer in die systemische Zirkulation aus dem Liquor eliminiert (mittlere $t_{1/2}$ = 4,6 h). Aufgrund der sehr langsamen i. th. Infusionsgeschwindigkeit und der relativ raschen Plasmaclearance können nach i. th. Gabe nur sehr geringe zirkulierende Ziconotidkonzentrationen im Plasma gefunden werden. Die mittlere Plasmaeliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt 1,3 h. Ziconotid ist ein Peptid mit einem relativ geringen Molekulargewicht (MW = 2.639), das durch die Glomeruli der Nieren gefiltert wird, aber nach intravenöser Infusion werden nur minimale Ziconotidmengen (< 1 %) im Humanurin wieder gefunden. Das liegt daran, dass nahezu der gesamte gefilterte Wirkstoff rasch endozytiert und

Tabelle 5 Pharmakokinetik von Ziconotid im Liquor und Plasma [Mittelwert ± SD (Median)]

Art der Anwendung	Flüssigkeitsmatrix	Anzahl der Patienten	CI (ml/min)	Vd (ml)	$t_{1/2}$ (h)
Intrathekal	Liquor	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
Intravenös	Plasma	21	270 ± 44 (260)	30.460 ± 6.366 (29.320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

CI = Clearance; Vd = Verteilungsvolumen; $t_{1/2}$ = Halbwertszeit

letztendlich in die systemische Zirkulation zurücktransportiert wird.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Es wurden keine formalen Studien durchgeführt, in denen die Auswirkungen von Nieren- oder Leberfunktionsstörungen untersucht wurden; da Peptide jedoch in verschiedenen Körperorganen vorkommen, wird nicht erwartet, dass eine Nieren- oder Leberfunktionsstörung einen signifikanten Einfluss auf die systemische Exposition von Ziconotid hat.

Weitere spezielle Populationen

Auch wenn nur beschränkt Daten vorliegen, besteht keine offensichtliche Auswirkung von Rasse, Größe, Gewicht, Geschlecht oder Alter auf die Ziconotid-Liquorexposition nach i. th. Gabe.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

In Studien an Ratten und Hunden mit subchronischer intrathekaler Infusion wurden bei Dosen \geq dem 8fachen der maximalen empfohlenen klinischen intrathekalen Infusionsdosis von 21,6 μ g/Tag (auf mg/kg-Basis) Auswirkungen auf das Verhalten festgestellt. Diese Auswirkungen wurden als verstärkte pharmakologische Wirkungen von Ziconotid erklärt und nicht als neurotoxische Läsionen oder Toxizität an den Zielorganen. Die Beobachtungen umfassten vorübergehende, reversible neurologische Wirkungen wie Tremor, unkoordinierte Bewegungen und Hyper- und Hypoaktivität.

Die Langzeitfolgen von kontinuierlich gegebenen N-Typ-Kalziumantagonisten für die neuronale Funktion wurden nicht in tierexperimentellen Studien gezeigt. Veränderungen der neurologischen Signalisierung wurden nicht in tierexperimentellen Studien getestet. Ziconotid induzierte keine bakterielle Genmutation und war nicht genotoxisch. Es wurden keine Langzeittierversuche durchgeführt um das karzinogene Potential von Ziconotid zu beurteilen. Allerdings induzierte Ziconotid *in vitro* im Syrischen Hamster-Embryo-Assay keine Zelltransformation und erhöhte nach subchronischer intrathekaler Exposition bei Hunden nicht die Zellproliferation (Bildung präneoplastischer Läsionen) oder Apoptose.

In Fertilitätsstudien an Ratten zeigten sich bei den männlichen Ratten keine Wirkungen, während bei den weiblichen Tieren Reduktionen der Corpora lutea, Implantationen und der Zahl der lebenden Embryos beobachtet

wurden. Bei systemischen Expositionen bis zum 2.300fachen der Humanexposition in der maximal empfohlenen intrathekalen Dosis wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die weibliche Reproduktion und die postnatale Entwicklung bei Ratten festgestellt.

Ziconotid war bei Ratten und Kaninchen bei Expositionen < dem 100fachen der humanen Plasmaspiegel nicht teratogen.

Aufgrund der relativ hohen systemischen Expositionen, die erforderlich sind, um diese Wirkungen bei Ratten und Kaninchen auszulösen, lassen diese Ergebnisse nicht auf ein signifikantes Risiko für Menschen schließen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Methionin
- Natriumchlorid
- Wasser für Injektionszwecke
- Salzsäure (pH-Korrigenz)
- Natriumhydroxid (pH-Korrigenz)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Gebrauchsstabilität (verdünntes Arzneimittel)

Die chemische und physikalische Stabilität unter Anwendung wurde über 60 Tage bei 37 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach einer Verdünnung sofort in die Infusionspumpe überführt werden. Falls es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer der Aufbewahrung unter Anwendung und die Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung verantwortlich, die normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C–8 °C dauern soll, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten, validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Typ I-Glas mit Stopfen aus Butylkautschuk mit Fluorpolymerkaschierung.

Jede Durchstechflasche enthält 1, 2 oder 5 ml Infusionslösung.

Eine Durchstechflasche pro Packung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Ist eine Verdünnung erforderlich, muss Prialt® vor der Verwendung aseptisch mit einer konservierungsmittelfreien Natriumchloridinfusionslösung 9 mg/ml (0,9%) verdünnt werden. Die Konzentration der in der Infusionspumpe verwendeten Lösung darf in einer externen Pumpe nicht unter 5 µg/ml Ziconotid und in einer internen Pumpe nicht unter 25 µg/ml liegen.

Bei der Herstellung und Handhabung der Infusionslösung und dem Nachfüllen der Pumpe muss eine streng aseptische Vorgehensweise eingehalten werden. Der Patient und das ärztliche Personal müssen mit der Handhabung des externen oder internen Infusionssystems vertraut sein und sich der Notwendigkeit bewusst sein, dass ein Schutz des Systems vor Infektionen erforderlich ist.

Spezielle Hinweise zur Handhabung der Pumpen sind vom Hersteller zu beziehen.

Prialt® hat sich bei den oben angegebenen Konzentrationen mit der implantierbaren SynchroMed®-Pumpe und der externen CADD®-Micro-Pumpe als chemisch und physikalisch kompatibel erwiesen. Die chemische und physikalische Stabilität unter Anwendung wurde in der SynchroMed®-Pumpe 14 Tage lang bei 37 °C nachgewiesen, wenn die Pumpe vorher nicht mit dem Arzneimittel in Kontakt kam. Die initiale Füllung muss daher nach 14 Tagen ausgetauscht werden.

In der zuvor mit dem Arzneimittel in Kontakt gekommenen SynchroMed®-Pumpe war Prialt® 60 Tage bei 37 °C stabil. In der CADD®-Micro-Pumpe wurde die Stabilität über 21 Tage bei Raumtemperatur nachgewiesen.

Die aufgeführten technischen Daten dienen nur zur Information und sollen die Wahlmöglichkeiten der Ärzte nicht einschränken. Zur Gabe von Prialt® sollten Pumpen mit CE-Kennzeichnung, die mit der SynchroMed®- bzw. CADD®-Micro-Pumpe äquivalent sind, verwendet werden.

Pumpen, die zuvor zur Abgabe von anderen Arzneimitteln verwendet wurden, müssen dreimal mit einer Natriumchloridinfusionslösung 9 mg/ml (0,9%) (frei von Konservierungsmitteln) gespült werden, bevor sie mit Prialt® beschickt werden. Das Eindringen von Luft in das Pumpenreservoir oder die Patrone sollte minimiert werden, da Sauerstoff Ziconotid zersetzen kann.

Vor Beginn der Therapie muss eine interne Pumpe dreimal mit 2 ml Prialt® in einer Konzentration von 25 µg/ml gespült werden. Die

Konzentration von Prialt® kann in einer zuvor unbenutzten Pumpe wegen der Adsorption auf die Oberflächen der Vorrichtung und/oder Verdünnung durch den verbleibenden Raum der Vorrichtung verringert sein. Daher sollte nach der ersten Anwendung von Prialt® nach 14 Tagen das Reservoir geleert und erneut befüllt werden. Anschließend sollte die Pumpe alle 60 Tage geleert und erneut befüllt werden.

Prialt® sollte vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen kontrolliert werden. Zeigen sich Verfärbungen, Trübungen oder Partikel, darf die Lösung nicht verwendet werden.

Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150–151
14199 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. Februar 2005
Datum der letzten Verlängerung:
18. September 2014

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

