

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prialt 25 microgramos/ml solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 25 µg de ziconotida (como acetato).

Cada vial de 20 ml contiene 500 µg de ziconotida (como acetato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión (perfusión).

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ziconotida está indicada en el tratamiento del dolor grave crónico en adultos que necesitan analgesia intratecal (IT).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con ziconotida solo debe ser prescrito por médicos experimentados en la administración de medicamentos por vía intratecal (IT).

Posología

Adultos (incluidos pacientes de edad avanzada ≥ 65 años de edad)

La administración de ziconotida se debe comenzar con 2,4 µg/día, ajustando después la dosis de forma individual según la respuesta analgésica del paciente y las reacciones adversas. Los ajustes de la dosis se deben realizar en incrementos de $\leq 2,4$ µg/día, hasta una dosis máxima de 21,6 µg/día. El intervalo mínimo entre aumentos de dosis es de 24 horas; el intervalo recomendado, por razones de seguridad, de 48 horas o más. Si fuera necesario, se puede reducir la dosis en cualquier cantidad (incluida la suspensión de la perfusión) para el tratamiento de las reacciones adversas. Aproximadamente el 75 % de los pacientes que responden satisfactoriamente al tratamiento necesitan una dosis $\leq 9,6$ µg/día.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con trastornos de la función renal. Ziconotida se debe administrar con cautela en pacientes con trastornos de la función renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con trastornos de la función hepática. Ziconotida se debe administrar con precaución en pacientes con trastornos de la función hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ziconotida en niños de 0 a 18 años.

No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía intratecal.

Ziconotida se debe administrar en perfusión continua a través de un catéter intratecal, utilizando una bomba de perfusión mecánica externa o implantada interna capaz de liberar un volumen de perfusión exacto. Dado que el riesgo de meningitis secundaria al cateterismo prolongado del espacio intratecal es mayor utilizando un sistema de perfusión por catéter externo, para administrar ziconotida durante periodos prolongados se recomiendan sistemas internos (ver sección 4.4). Solamente se debe utilizar un catéter externo cuando no sea posible implantar un sistema interno.

Cuando se necesitan dosis bajas de ziconotida, por ejemplo al iniciar un ajuste de dosis, se debe diluir ziconotida antes de su uso con una solución inyectable de cloruro sódico sin conservantes, 9 mg/ml (0,9 %).

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Combinación con quimioterapia IT (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Uso prolongado

Aunque ziconotida ha sido investigada en ensayos clínicos de eficacia y seguridad abiertos, a largo plazo, no se han realizado ensayos controlados de una duración de más de 3 semanas (ver sección 5.1). No se han excluido posibles efectos tóxicos locales a largo plazo sobre la médula espinal, y los datos clínicos existentes a este respecto son limitados (ver sección 5.3). Por esta razón es necesario actuar con precaución durante el tratamiento a largo plazo.

Riesgo de infección

La administración de fármacos por vía intratecal (IT) tiene el riesgo de provocar posibles infecciones graves, como meningitis, que pueden ser potencialmente mortales. Las meningitis provocadas por la entrada de microorganismos por el trayecto del catéter o por contaminación inadvertida del sistema de perfusión son una complicación conocida de la administración intratecal de medicamentos, especialmente a través de sistemas externos.

Pacientes y médicos deben mantenerse alerta ante la aparición de los síntomas y signos habituales de meningitis.

La colocación intratecal óptima de la punta del catéter no ha sido determinada. La colocación más inferior de la punta del catéter, p.ej. a nivel lumbar, posiblemente reduzca la incidencia de reacciones adversas neurológicas relacionadas con ziconotida. Por esta razón, se debe ponderar detenidamente la colocación de la punta del catéter de modo que permita un acceso adecuado a los segmentos medulares nociceptivos, al tiempo que se reducen al mínimo las concentraciones del medicamento a nivel cerebral.

Solo un pequeño número de pacientes han recibido quimioterapia por vía general y ziconotida IT. Cuando se administre ziconotida a pacientes que están recibiendo quimioterapia general, debe hacerse con cautela (ver sección 4.5).

Elevaciones de la creatina cinasa

En pacientes tratados con ziconotida intratecal, son frecuentes las elevaciones de la creatina cinasa, que suelen ser asintomáticas. El aumento progresivo de la creatina cinasa es poco frecuente. Sin embargo, se recomienda controlar los valores de creatina cinasa. En caso de aumento progresivo, o de elevaciones clínicamente significativas asociadas a signos clínicos de miopatía o rabdomiólisis, se debe considerar la interrupción de la administración de ziconotida.

Reacciones de hipersensibilidad

Durante los ensayos clínicos no se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia, y la inmunogenicidad de ziconotida administrada por vía IT parece ser baja. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad de que se produzcan reacciones alérgicas graves y se han recibido notificaciones espontáneas de reacciones anafilácticas.

Reacciones adversas cognitivas y neuropsiquiátricas

En pacientes tratados con ziconotida son frecuentes las reacciones adversas cognitivas y neuropsiquiátricas, especialmente confusión. Después de varias semanas de tratamiento aparece habitualmente deterioro cognitivo. Se han comunicado episodios de trastornos psiquiátricos agudos, como alucinaciones, reacciones paranoides, hostilidad, agresividad, delirio, psicosis y reacciones maníacas, en pacientes tratados con ziconotida. Se debe reducir la dosis de ziconotida, o incluso suspender la administración, si aparecen signos o síntomas de deterioro cognitivo o reacciones adversas neuropsiquiátricas, aunque también han de considerarse otras causas contribuyentes. Los efectos cognitivos de ziconotida son habitualmente reversibles entre 1 y 4 semanas después de interrumpir la administración del fármaco, aunque en algunos casos pueden persistir. Se recomienda que los pacientes se sometan a una evaluación neuropsiquiátrica antes y después de comenzar el tratamiento con ziconotida intratecal.

En pacientes con dolor crónico intenso, hay una mayor incidencia de suicidio y de intentos de suicidio que en la población general. Ziconotida puede provocar depresión o empeorarla, con el consiguiente riesgo de suicidio en pacientes susceptibles.

Depresión del sistema nervioso central (SNC)

Algunos pacientes han experimentado disminución de los niveles de consciencia durante la administración de ziconotida. Por lo general, se mantienen conscientes y no hay depresión respiratoria. El episodio puede ser limitado, pero se debe interrumpir la administración de ziconotida hasta que se resuelva. En estos pacientes no se recomienda introducir de nuevo ziconotida. Se puede considerar también la suspensión de los fármacos depresores del SNC concomitantes, ya que pueden contribuir a reducir el nivel de vigilia.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios clínicos específicos de interacciones farmacológicas con ziconotida. Sin embargo, las bajas concentraciones plasmáticas de ziconotida, el metabolismo por peptidasas presentes en todas partes y la unión a proteínas plasmáticas relativamente baja (ver sección 5.2) hacen poco probables las interacciones metabólicas o las interacciones del tipo de desplazamiento de las proteínas plasmáticas entre ziconotida y otros medicamentos.

No se dispone de datos clínicos sobre la interacción entre la quimioterapia IT y ziconotida IT. Sin embargo, está contraindicada la administración de ziconotida en combinación con quimioterapia IT (ver sección 4.3).

Solo un pequeño número de pacientes han recibido quimioterapia general y ziconotida IT. Es preciso actuar con precaución cuando se administra ziconotida a pacientes que están recibiendo quimioterapia general (ver sección 4.4).

La administración de fármacos que afectan a peptidasas/proteasas específicas no debería tener consecuencias sobre la exposición plasmática a ziconotida. Según investigaciones clínicas muy limitadas, ni los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (p. ej., benazepril, lisinopril y moexipril) ni los inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir, saquinavir, indinavir) tienen efecto aparente sobre la exposición plasmática a ziconotida.

Ziconotida no interacciona con los receptores de opiáceos. Si al comenzar el tratamiento con ziconotida se interrumpe la administración de opiáceos, la retirada de estos debe ser progresiva. En pacientes a los que se estén retirando los opiáceos IT, la perfusión de estos debe disminuirse progresivamente a lo largo de unas semanas y sustituirse por una dosis farmacológicamente equivalente de opiáceos orales. Es posible añadir ziconotida IT a dosis estables de morfina IT (ver sección 5.1), pero exige una atención especial, pues en el ensayo 202 se ha observado una tasa elevada de reacciones adversas neuropsiquiátricas (confusión y procesos de pensamiento anómalos, reacciones paranoides y alucinaciones y anomalías de la marcha), algunas de ellas graves, a pesar de la baja dosis de ziconotida administrada. También se han observado casos de vómitos y anorexia y edema periférico al añadir ziconotida IT a morfina IT. Se tolera mejor la incorporación de morfina IT a dosis estables de ziconotida IT (se ha documentado prurito) (ver sección 5.1).

Se ha observado una mayor incidencia de somnolencia cuando se administra ziconotida concomitante con baclofeno, clonidina, bupivacaína o propofol sistémicos, por lo tanto, y de momento, no se recomienda el uso simultáneo.

No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de agonistas parciales de los opiáceos (p. ej., buprenorfina) con ziconotida.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de ziconotida en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar ziconotida durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si ziconotida/metabolitos se excreta en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con ziconotida tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos con ziconotida en seres humanos para evaluar los efectos en la fertilidad. En un estudio de fertilidad en ratas hembras y machos, no se observó ningún efecto en los machos, pero se observaron reducciones de los cuerpos lúteos, lugares de implantación y número de embriones vivos en las hembras (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ziconotida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada.

Ziconotida puede provocar confusión, somnolencia y otras reacciones adversas neurológicas, por lo que se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si notan algún efecto.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de ziconotida administrada en perfusión intratecal continua se ha evaluado en más de 1400 pacientes participantes en ensayos clínicos en dolor agudo y crónico. La duración del tratamiento ha oscilado entre infusiones en forma de bolus durante una hora y el uso continuo durante más de 6 años. La mediana del tiempo de exposición fue de 43 días. La velocidad de perfusión varió entre 0,03 y 912 µg/día, con una mediana de velocidad de perfusión final de 7,2 µg/día.

En ensayos clínicos, el 88 % de los pacientes experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes comunicadas en ensayos clínicos a largo plazo fueron mareos (42 %), náuseas (30 %), nistagmo (23 %), estado confusional (25 %), anomalías de la marcha (16 %), trastornos de la memoria (13 %), visión borrosa (14 %), cefalea (12 %), astenia (13 %), vómitos (11 %) y somnolencia (10 %). La mayor parte de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada y se resolvieron con el paso del tiempo.

Tabla de las reacciones adversas

A menos que se indique otra cosa, en la siguiente tabla se muestran las tasas de incidencia de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con ziconotida intratecal (en exposición a corto y largo plazo). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia dentro de cada intervalo de frecuencia.

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

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

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones			sepsis, meningitis	
Trastornos del sistema inmunológico				reacción anafiláctica ^a
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		disminución del apetito, anorexia		

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	estado confusional	ansiedad, alucinaciones auditivas, insomnio, agitación, desorientación, alucinaciones visuales, depresión, paranoia, irritabilidad, agravamiento de la depresión, nerviosismo, inestabilidad afectiva, alteraciones del estado mental, agravamiento de la ansiedad, agravamiento de la confusión	delirio, trastornos psicóticos, ideas suicidas, intentos de suicidio, bloqueo del pensamiento, sueños anormales, agresividad	
Trastornos del sistema nervioso	mareos, nistagmo, pérdida de memoria, cefalea, somnolencia	disartria, amnesia, disgeusia, temblores, trastornos del equilibrio, ataxia, afasia, sensación de ardor, sedación, parestesias, hipoestesia, trastornos de la atención, trastornos del lenguaje, arreflexia, anomalías de la coordinación, mareo postural, trastornos cognitivos, hiperestesia, hiporreflexia, ageusia, disminución del nivel de consciencia, disestesias, parosmia, deterioro mental	incoherencia, pérdida de conciencia, coma, estupor, convulsiones, accidente cerebrovascular, encefalopatía	
Trastornos oculares	visión borrosa	diplopia, alteraciones visuales, fotofobia		

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto		vértigo, acúfenos		
Trastornos cardíacos			fibrilación auricular	
Trastornos vasculares		hipotensión ortostática, hipotensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		disnea	insuficiencia respiratoria	
Trastornos gastrointestinales	náuseas, vómitos	diarrea, sequedad de boca, estreñimiento, agravamiento de las náuseas, dolor en la mitad superior del abdomen	dispepsia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		prurito, sudación intensa	erupción	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		dolor en las extremidades, mialgia, espasmos musculares, calambres musculares, debilidad muscular, artralgia, hinchazón periférica	rabdomiólisis, miositis, dolor de espalda, contracciones musculares, cervicalgia	
Trastornos renales y urinarios		retención urinaria, dificultad para iniciar la micción, disuria, incontinencia urinaria	insuficiencia renal aguda	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	anomalías de la marcha, astenia	fatiga, fiebre, letargia, edema periférico, temblores, caídas, dolor torácico, sensación de frío, dolor, sensación de nerviosismo, exacerbación del dolor	dificultad para andar	

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias		aumento de la creatina fosfocinasa en sangre, pérdida de peso	anomalías electrocardiográficas, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la creatina fosfocinasa MM en sangre, aumento de la temperatura corporal	

a. A partir de una notificación espontánea.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Meningitis

La administración de medicamentos por vía intratecal conlleva el riesgo de posibles infecciones graves, tales como la meningitis, que pueden ser mortales. Los pacientes y los médicos deben estar en alerta por si presentan signos y síntomas típicos de meningitis (ver sección 4.4).

Elevaciones de la creatina fosfocinasa

Las elevaciones de la creatina fosfocinasa fueron normalmente asintomáticas. Se recomienda el control de la creatina fosfocinasa. Se debe considerar interrumpir el tratamiento con ziconotida en caso de elevación progresiva o significativa de la creatina fosfocinasa junto con un cuadro clínico de miopatía o rhabdomiólisis (ver sección 4.4).

Reacciones adversas en el SNC

Las reacciones adversas cognitivas y neuropsiquiátricas son frecuentes en los pacientes tratados con ziconotida. La afectación cognitiva normalmente aparece después de varias semanas de tratamiento. Se han descrito episodios de alteraciones psiquiátricas agudas, tales como alucinaciones, reacciones paranoides, hostilidad, agresividad, delirios, psicosis y reacciones maníacas en los pacientes tratados con ziconotida. En caso de desarrollar signos o síntomas de afectación cognitiva o reacciones adversas neuropsiquiátricas, se debe reducir o interrumpir la dosis de ziconotida, aunque se deben considerar otras causas contribuyentes. Los efectos cognitivos de ziconotida normalmente revierten en 1 a 4 semanas tras suspender el medicamento, aunque en algunos casos pueden persistir. Se recomienda que los pacientes se sometan a una evaluación neuropsiquiátrica antes y después de comenzar el tratamiento con ziconotida intratecal (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

En ensayos de perfusión intravenosa, se administró a voluntarios sanos ziconotida en dosis de hasta 70 000 µg/día o 3.200 veces la dosis máxima diaria recomendada para perfusión intratecal. Se observó hipotensión postural en casi todos los sujetos que recibieron dosis intravenosas altas de ziconotida.

La dosis intratecal máxima recomendada es de 21,6 µg/día. La dosis intratecal máxima prevista en ensayos clínicos de ziconotida fue de 912 µg/día después del ajuste ascendente durante 7 días.

Síntomas

En un ensayo clínico, un varón con cáncer recibió una sobredosis accidental de ziconotida IT de 744 µg durante un periodo de 24 horas (31 µg/h), reanudándose el tratamiento con la dosis prevista después de experimentar una reducción en la Escala Analógica Visual de la Intensidad del Dolor (EAVID) de 82 a 2,5 mm. En algunos pacientes que recibieron dosis intratecales superiores a la máxima dosis recomendada se observaron efectos farmacológicos exagerados, como ataxia, nistagmo, mareos, estupor, disminución del nivel de consciencia, espasmos musculares, estado confusional, sedación, hipotensión, afasia, trastornos del lenguaje, náuseas y vómitos. No se observaron indicios de depresión respiratoria. La mayor parte de los pacientes en observación se recuperaron en las 24 horas siguientes a la interrupción de la administración del medicamento.

Manejo

A los pacientes que reciban una sobredosis, se les deben administrar medidas de apoyo médicas generales hasta la resolución de los efectos farmacológicos exagerados del medicamento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos, otros analgésicos y antipiréticos, código ATC: N02BG08

Mecanismo de acción

Ziconitida es un análogo sintético de un ω -conopéptido, MVIIA, encontrado en el veneno de la serpiente marina *Conus magus*. Es un bloqueante de los canales del calcio tipo N (BCCN). Los CCN regulan la liberación de neurotransmisores en poblaciones neuronales específicas, responsables del procesamiento medular del dolor. Al unirse a estos CCN neuronales, ziconotida inhibe la corriente de calcio sensible al voltaje en las vías aferentes nociceptivas principales que terminan en las capas superficiales del asta dorsal de la médula espinal. A su vez, esto inhibe la liberación de neurotransmisores (incluida la sustancia P) y, por tanto, la señalización medular del dolor.

Efectos farmacodinámicos

Aunque se han observado relaciones estadísticamente significativas y una correlación razonable entre exposición en líquido cefalorraquídeo (LCR) (AUC, $C_{\text{máx}}$) y medidas de la respuesta clínica después de 1 hora de administración IT, no se han identificado todavía relaciones bien definidas entre dosis, concentración y respuesta. Muchos pacientes con respuesta consiguen una analgesia casi máxima a las pocas horas de la administración de una dosis adecuada. En cambio, en algunos pacientes los efectos máximos pueden tardar unas 24 horas en aparecer. Puesto que la aparición de analgesia y las reacciones adversas se producen con dosis similares, el intervalo recomendado entre los incrementos de dosis se prolonga hasta las 48 horas o más. Si fuera necesario, se puede reducir la dosis en cualquier cantidad (incluida la interrupción de la perfusión) para el control de las reacciones adversas.

Las reacciones adversas en el sistema nervioso, especialmente los mareos, las náuseas y las anomalías de la marcha, parecen estar relacionadas con la exposición en LCR, aunque no se ha establecido una relación definitiva.

Durante la perfusión IT, la exposición plasmática es baja debido a las bajas dosis recomendadas para la perfusión IT y a la eliminación plasmática relativamente rápida (ver sección 5.2). Por tanto, los efectos farmacológicos relacionados con la exposición general deben ser mínimos.

La mediana de la dosis para la respuesta es de unos 6,0 µg/día, y alrededor del 75 % de los pacientes que responden necesitan $\leq 9,6$ µg/día. Para limitar la aparición de reacciones adversas graves, se recomienda una dosis máxima de 21,6 µg/día. Sin embargo, en algunos ensayos clínicos se ha observado que pacientes que toleran dosis de 21,6 µg/día después de ajustes lentos durante periodos de 3 a 4 semanas toleran generalmente dosis más altas, de hasta 48,0 µg/día.

No hay indicios de la aparición de tolerancia farmacológica a ziconotida en los pacientes. Sin embargo, en vista de que los datos disponibles son limitados no se puede excluir el desarrollo de una tolerancia. En casos de aumento continuado de la dosis necesaria de ziconotida sin conseguir ningún efecto beneficioso o con aumento de las reacciones adversas, habrá que comprobar la permeabilidad del catéter intratecal.

Se han estudiado regímenes de administración alternativos que incluyeron el inicio de la administración de ziconotida a dosis más bajas y la administración en bolo en un número limitado de estudios disponibles en la literatura médica.

Se demostró la eficacia con menos reacciones adversas con el uso de dosis más bajas mediante administración continua.

Los estudios de administración en bolo sugieren que la administración en bolo puede ser útil en la identificación de pacientes que pueden beneficiarse del uso prolongado de ziconotida; sin embargo, puede causar más reacciones adversas que la administración mediante perfusión continua.

Estos estudios sugieren que estas formas alternativas de administración de ziconotida pueden ser posibles; sin embargo, debido al número limitado de pacientes, estos resultados no son concluyentes y la evidencia actual es insuficiente para hacer recomendaciones definitivas en cuanto a estos regímenes de administración alternativos.

Eficacia clínica y seguridad

Se han realizado tres ensayos clínicos controlados con placebo sobre la ziconotida IT.

En dos ensayos a corto plazo, 95-001 (dolor de origen oncológico) y 96-002 (dolor de origen no oncológico), en los que participaron 366 pacientes, se ha demostrado la eficacia de ziconotida IT en el dolor crónico intenso utilizando el cambio en por ciento en la Escala Analógica Visual de la Intensidad del Dolor (EAVID) como medida principal de la eficacia. Estos ensayos fueron de corta duración, de 5 y 6 días respectivamente, y utilizaron un aumento de la dosis más rápido y dosis más altas que las recomendadas (ver sección 4.2).

Resultados de eficacia del ensayo 95-001

Parámetro	Asignación inicial del tratamiento		valor de p
	Ziconotida (n = 71)	Placebo (n = 40)	
Puntuación media en la EAVID en el periodo basal en mm (DE)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	-
Puntuación media en la EAVID al final del ajuste inicial en mm (DE)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	-
% de mejoría de la puntuación en la EAVID al final del ajuste inicial (DE)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Sujetos que respondieron ^a n (%)	34 (47,9 %)	7 (17,5 %)	0,001
Dosis al final del ajuste (µg/h)			
Media	0,91		
Mediana	0,60		
Intervalo	0,074 - 9,36		

^aSe definió como sujetos que respondieron a los pacientes que 1) experimentaron un descenso $\geq 30\%$ de la puntuación en la EAVID en comparación con el valor basal; 2) mantuvieron estables o redujeron los analgésicos opiáceos concomitantes, y 3) no modificaron el tipo de analgésicos con respecto a antes de la perfusión si recibían opiáceos.

DE – Desviación estándar.

Resultados de eficacia del ensayo 96-002

Parámetro	Asignación inicial del tratamiento		valor de p
	Ziconotida (n = 169) ^b	Placebo (n = 86)	
Puntuación media en la EAVID en el periodo basal en mm (DE)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	-
Puntuación media en la EAVID al final del ajuste inicial en mm (DE)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	-
% de mejoría de la puntuación en la EAVID al final del ajuste inicial (DE)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Sujetos que respondieron ^a n (%)	57 (33,7 %)	11 (12,8 %)	< 0,001
Dosis al final del ajuste (µg/h)			
Media	1,02		
Mediana	0,50		
Intervalo	0,019 - 9,60		

^aSe definió como sujetos que respondieron a los pacientes que 1) experimentaron un descenso $\geq 30\%$ de la puntuación en la EAVID en comparación con el valor basal; 2) mantuvieron estables o redujeron los analgésicos opiáceos concomitantes, y 3) no modificaron el tipo de analgésicos con respecto a antes de la perfusión si recibían opiáceos.

^b164 pacientes presentaron puntuaciones en la EAVID para ziconotida al final del ajuste.

DE – Desviación estándar.

En los ensayos 95-001 (dolor de origen oncológico) y 96-002 (dolor de origen no oncológico), las etiologías del dolor fueron variadas. Entre ellas contaron dolor óseo (n = 38) debido mayormente a metástasis óseas (n = 34), mielopatía (n = 38), la mitad de los cuales presentaron lesiones de la médula espinal con parálisis (n = 19), neuropatía (n = 79), radiculopatía (n = 24), dolor vertebral (n = 91)

debido mayormente al fracaso de la cirugía vertebral (n = 82) y otras etiologías (n = 82). Algunos pacientes presentaron más de una causa de dolor. La eficacia de ziconotida IT fue manifiesta en todos los grupos.

El ensayo 301 (n = 220) fue de duración más prolongada (21 días). En él se practicó un ajuste ascendente más cauteloso y se utilizaron dosis más bajas de ziconotida IT, y se incluyó la población más refractaria entre los pacientes investigados en los tres ensayos. En todos los pacientes del ensayo 301 había fracasado la terapia IT con combinación de analgésicos, y sus médicos consideraron al 97 % de los pacientes como refractarios a los tratamientos disponibles en ese momento. La mayoría sufría de dolor vertebral (n = 134), especialmente fracaso de la cirugía vertebral (n = 110); una fracción más reducida presentaba neuropatía (n = 36). Solamente en cinco pacientes, el dolor era de origen maligno. El punto final principal fue el cambio en por ciento de la puntuación EAVID. En el ensayo 301, la eficacia de ziconotida IT fue más reducida que en los dos ensayos a corto plazo anteriores. También la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas fueron más bajas.

Resultados de eficacia del ensayo 301

Parámetro	Asignación inicial del tratamiento		valor de p
	Ziconotida (n = 112)	Placebo (n = 108)	
Puntuación media en la EAVID en el periodo basal en mm (DE)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Puntuación media en la EAVID al final del ajuste inicial en mm (DE)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	-
% de mejoría de la puntuación en la EAVID al final del ajuste inicial (DE)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Sujetos que respondieron ^a n (%)	18 (16,1 %)	13 (12,0 %)	0,390
Dosis al final del ajuste (µg/h)			
Media	0,29		
Mediana	0,25		
Intervalo	0,0 - 0,80		

^aSe definió como sujetos que respondieron a los pacientes que experimentaron un descenso ≥ 30 % de la puntuación en la EAVID en comparación con el valor basal.

DE = Desviación estándar

Ensayos de combinación con morfina IT

Los ensayos clínicos 201 y 202 indican que la combinación de ziconotida IT y morfina IT puede aliviar eficazmente el dolor y reducir el consumo de opioides sistémicos durante un periodo prolongado en pacientes en los que el dolor no estaba suficientemente controlado con la dosis máxima tolerada de ziconotida IT (mediana de 8,7 µg/día, media de 25,7 µg/día, ensayo 201) o con morfina IT sola (ensayo 202). Al añadir ziconotida IT a dosis estables de morfina IT – por ejemplo, al iniciar una monoterapia con ziconotida IT – pueden presentarse reacciones adversas psicóticas (alucinaciones, reacciones paranoides) o puede ser necesario interrumpir la administración a consecuencia del aumento de las reacciones adversas (ver sección 4.5).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se han estudiado las propiedades farmacocinéticas en LCR de ziconotida después de infusiones IT de 1 hora de 1 – 10 µg de ziconotida en pacientes con dolor crónico. Se estudió también la farmacocinética en plasma después de dosis intravenosas (0,3 – 10 µg/kg/24 h). A continuación se resumen los datos farmacocinéticos IT e intravenosos.

Farmacocinética en LCR y plasma de ziconotida [media ± DE (mediana)]

Vía de administración	Matriz líquida	Número de pacientes	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 = aclaramiento; Vd = volumen de distribución; t_{1/2} = semivida

Absorción

Después de la administración IT durante 1 hora (1 – 10 µg), los valores tanto de la exposición acumulada (AUC; intervalo: 83,6 – 608 ng/h/ml) como de la exposición máxima (C_{máx}; intervalo: 16,4 – 132 ng/ml) fueron variables y dependientes de la dosis, aunque parece que la proporcionalidad con la dosis era solo aproximada. Las concentraciones plasmáticas después de la perfusión IT (≤ 21,6 µg/día) continua (≥ 48 h) parecen ser relativamente bajas y habitualmente indetectables (cerca del 80 % de las muestras de plasma recogidas de pacientes con dolor no contienen cantidades cuantificables de medicamento; < 0,04 ng/ml). No se ha observado acumulación de ziconotida en plasma después de la administración IT a largo plazo (hasta 9 meses).

Distribución

La mediana del volumen de distribución de ziconotida en LCR (Vd; 99 ml) se sitúa entre el volumen de LCR en la médula espinal (unos 75 ml) y el volumen de LCR total (unos 130 ml). Parece que ziconotida se distribuye principalmente en el LCR hasta el paso a la circulación general. Una vez que llega a ella, parece que ziconotida experimenta una distribución más extensa, según el volumen de distribución plasmática de unos 30 l y solo presenta una unión (inespecífica) a proteínas plasmáticas humanas del 53 %.

Biotransformación

Ziconotida es un péptido formado por 25 aminoácidos naturales de configuración L, y no parece que experimente un metabolismo apreciable en el LCR. Después del paso a la circulación general, se supone que ziconotida será sensible principalmente a la fragmentación proteolítica por varias peptidasas/proteasas presentes en la mayor parte de los órganos (p. ej., riñón, hígado, pulmón, músculo, etc.) y, por tanto, será degradada a fragmentos peptídicos y a los aminoácidos libres que los componen. Los aminoácidos libres formados se supone que serán captados por sistemas portadores celulares y sometidos a metabolismo intermedio normal o utilizados como sustratos para procesos de biosíntesis. Debido a la amplia distribución de estas peptidasas, no se espera que la insuficiencia hepática o renal afecte a la eliminación general de ziconotida. La actividad biológica de los diversos productos de degradación proteolítica esperados no se ha valorado. Es poco probable que los productos de degradación de ziconotida tengan actividad biológica significativa, ya que se ha comprobado que los péptidos formados por estructuras de asas peptídicas individuales tienen una afinidad de unión con los canales del calcio de tipo N sensibles al voltaje, que es varios órdenes de magnitud inferior a la del compuesto principal (ziconotida).

Eliminación

El Cl medio de ziconotida (0,38 ml/min) se aproxima a la velocidad de recambio en LCR humano adulto (0,3 – 0,4 ml/min). Por ello, parece que ziconotida se elimina principalmente del LCR (t_{1/2} medio = 4,6 h) por flujo masivo de LCR hacia fuera del SNC a través de las vellosidades aracnoideas, con el paso posterior a la circulación general. Es posible que después de la administración IT, se observen concentraciones plasmáticas circulantes muy bajas de ziconotida, debido tanto a la velocidad de perfusión IT baja como al aclaramiento plasmático relativamente rápido. La semivida de eliminación plasmática media (t_{1/2}) es de 1,3 horas. Ziconotida es un péptido de peso molecular relativamente pequeño (PM = 2639) que es filtrado por los glomérulos renales, aunque solo se recuperan en orina humana cantidades mínimas de ziconotida (< 1 %) después de la perfusión intravenosa. Esto se debe a que casi toda la sustancia activa filtrada es rápidamente endocitosada y devuelta a la circulación general.

Insuficiencia hepática y renal

No se han realizado estudios formales para valorar el impacto de la disfunción hepática o renal; sin embargo, dada la presencia de peptidasas en varios órganos del cuerpo, no se espera que la disfunción hepática o renal afecte significativamente a la exposición general de ziconotida.

Otras poblaciones especiales

Aunque solo se dispone de datos limitados, la raza, talla, peso, sexo o edad carecen de efecto evidente sobre la exposición a ziconotida en LCR después de la administración IT.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

En estudios sobre perfusión intratecal continua subcrónica en ratas y perros, se observaron efectos sobre el comportamiento con dosis ≥ 8 veces la dosis máxima de perfusión intratecal clínica recomendada de 21,6 $\mu\text{g}/\text{día}$ (calculada en mg/kg). Estos efectos se definieron por las acciones farmacológicas exageradas de ziconotida y no por lesiones neurotóxicas ni por toxicidad en los órganos efectores. Algunas observaciones fueron efectos neurológicos pasajeros y reversibles, consistentes en temblores, movimientos descoordinados e hiper e hipoactividad.

Las consecuencias para la función neuronal a largo plazo del bloqueo continuo de los canales del calcio tipo N no se han demostrado en animales de experimentación. Las variaciones en la señalización neurológica no se han estudiado en animales de experimentación. Ziconotida no indujo mutación de genes bacterianos y no fue genotóxica. No se han realizado estudios sobre administración crónica en animales para valorar la posible carcinogenicidad de ziconotida. Sin embargo, ziconotida no indujo transformación celular en el embrión de hámster sirio *in vitro* (EHS) y no aumentó la proliferación celular (formación de lesiones preneoplásicas) ni apoptosis después de exposiciones intratecales subcrónicas en perros.

En estudios de fecundidad en ratas, no se observaron efectos en los machos, pero sí reducciones de los cuerpos lúteos, los lugares de implantación y el número de embriones vivos en las hembras. Con exposiciones generales de hasta 2300 veces la exposición humana con la máxima dosis intratecal recomendada, no se observaron efectos adversos sobre la reproducción de las hembras ni sobre el desarrollo posnatal en ratas.

Con exposiciones < 100 veces los valores en plasma humano, ziconotida no fue teratógena ni en ratas ni en conejos.

Estos resultados indican que no existe un riesgo importante para el ser humano, debido a las exposiciones generales relativamente altas que son necesarias para desencadenar estos efectos en ratas y conejos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Metionina

Cloruro sódico

Agua para preparaciones inyectables

Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)

Hidróxido sódico (para ajustar el pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

4 años

Periodo de validez durante el uso (producto diluido)

Se ha demostrado la estabilidad de uso química y física durante 60 días a 37°C.

Desde el punto de vista microbiológico, una vez diluido el producto se debe pasar a la bomba de perfusión inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación útiles antes del uso son responsabilidad del usuario y habitualmente no deberían ser superiores a 24 horas entre 2°C y 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio tipo I con tapones de caucho butilo revestido de un polímero fluorado.

Cada vial contiene 20 ml de solución para perfusión.

Un vial por caja.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Si es necesario diluir el producto, la dilución de Prialt se debe realizar antes de su uso y de forma aséptica con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %), sin conservantes. La concentración de la solución utilizada en la bomba de perfusión no debe ser inferior a 5 µg/ml de ziconotida en una bomba externa y a 25 µg/ml en una interna.

Durante la preparación y manipulación de la solución para perfusión y el llenado de la bomba, deberán utilizarse procedimientos de asepsia rigurosa. El paciente y el personal sanitario deben estar familiarizados con la manipulación de los sistemas de perfusión externos o internos y conocer la necesidad de evitar las infecciones.

Se deben seguir las instrucciones específicas para el uso de las bombas proporcionadas por los fabricantes.

Se ha demostrado que Prialt es química y físicamente compatible con la bomba para implantación Synchronomed y la bomba externa CADD-Micro, en las concentraciones señaladas anteriormente. Se ha demostrado estabilidad útil química y física durante 14 días a 37°C en la bomba Synchronomed cuando la bomba no ha estado en contacto anteriormente con el medicamento. Por tanto, la carga inicial debe ser sustituida al cabo de 14 días.

Prialt fue estable durante 60 días a 37°C en la bomba Synchronomed previamente expuesta al medicamento. Se ha demostrado estabilidad durante 21 días a temperatura ambiente en la bomba CADD-Micro.

Los datos técnicos se facilitan únicamente con fines informativos y no deben limitar la elección de los profesionales sanitarios. Para la administración de Prialt se deben utilizar bombas con marcado CE equivalentes a Synchronomed y CADD-Micro.

Las bombas utilizadas anteriormente para administrar otros medicamentos se deben lavar tres veces con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %), antes de proceder a cargarlas con Prial. Es preciso reducir al mínimo la cantidad de aire introducido en el reservorio de la bomba o el cartucho, pues el oxígeno puede degradar la ziconotida.

Antes de comenzar el tratamiento, las bombas internas se deben enjuagar tres veces con 2 ml de Prial en concentraciones de 25 µg/ml. La concentración de Prial en una bomba sin usar puede disminuir debido a la absorción por las superficies del aparato o la dilución por el espacio residual del aparato. Por esta razón, después del uso de Prial por primera vez, se debe vaciar y cargar de nuevo el reservorio al cabo de 14 días. Posteriormente, la bomba se vaciará y cargará de nuevo cada 60 días.

Antes de la administración, se debe realizar una inspección visual de la solución de Prial para detectar la presencia de partículas y de cambios de color. No se usará la solución si presenta cambio de color o aspecto turbio, o si se observan partículas.

Para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/302/004 – 20 ml solución para perfusión

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/febrero/2005
Fecha de la última renovación: 18/septiembre/2014

10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prialt 100 microgramos/ml solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 100 µg de ziconotida (como acetato).

Cada vial de 1 ml contiene 100 µg de ziconotida (como acetato).

Cada vial de 2 ml contiene 200 µg de ziconotida (como acetato).

Cada vial de 5 ml contiene 500 µg de ziconotida (como acetato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión (perfusión).

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ziconotida está indicada en el tratamiento del dolor grave crónico en adultos que necesitan analgesia intratecal (IT).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con ziconotida solo debe ser prescrito por médicos experimentados en la administración de medicamentos por vía intratecal (IT).

Posología

Adultos (incluidos pacientes de edad avanzada ≥ 65 años de edad)

La administración de ziconotida se debe comenzar con 2,4 µg/día, ajustando después la dosis de forma individual según la respuesta analgésica del paciente y las reacciones adversas. Los ajustes de la dosis se deben realizar en incrementos de $\leq 2,4$ µg/día, hasta una dosis máxima de 21,6 µg/día. El intervalo mínimo entre aumentos de dosis es de 24 horas; el intervalo recomendado, por razones de seguridad, de 48 horas o más. Si fuera necesario, se puede reducir la dosis en cualquier cantidad (incluida la suspensión de la perfusión) para el tratamiento de las reacciones adversas. Aproximadamente el 75 % de los pacientes que responden satisfactoriamente al tratamiento necesitan una dosis $\leq 9,6$ µg/día.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con trastornos de la función renal. Ziconotida se debe administrar con cautela en pacientes con trastornos de la función renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con trastornos de la función hepática. Ziconotida se debe administrar con cautela en pacientes con trastornos de la función hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ziconotida en niños de 0 a 18 años.

No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía intratecal.

Ziconotida se debe administrar en perfusión continua a través de un catéter intratecal, utilizando una bomba de perfusión mecánica externa o implantada interna capaz de liberar un volumen de perfusión exacto. Dado que el riesgo de meningitis secundaria al cateterismo prolongado del espacio intratecal es mayor utilizando un sistema de perfusión por catéter externo, para administrar ziconotida durante periodos prolongados se recomiendan sistemas internos (ver sección 4.4). Solamente se debe utilizar un catéter externo cuando no sea posible implantar un sistema interno.

Cuando se necesitan dosis bajas de ziconotida, por ejemplo al iniciar un ajuste de dosis, se debe diluir ziconotida antes de su uso con una solución inyectable de cloruro sódico sin conservantes, 9 mg/ml (0,9 %).

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Combinación con quimioterapia IT (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Uso prolongado

Aunque ziconotida ha sido investigada en ensayos clínicos de eficacia y seguridad abiertos, a largo plazo, no se han realizado ensayos controlados de una duración de más de 3 semanas (ver sección 5.1). No se han excluido posibles efectos tóxicos locales a largo plazo sobre la médula espinal, y los datos clínicos existentes a este respecto son limitados (ver sección 5.3). Por esta razón es necesario actuar con precaución durante el tratamiento a largo plazo.

Riesgo de infección

La administración de fármacos por vía intratecal (IT) tiene el riesgo de provocar posibles infecciones graves, como meningitis, que pueden ser potencialmente mortales. Las meningitis provocadas por la entrada de microorganismos por el trayecto del catéter o por contaminación inadvertida del sistema de perfusión son una complicación conocida de la administración intratecal de medicamentos, especialmente a través de sistemas externos.

Pacientes y médicos deben mantenerse alerta ante la aparición de los síntomas y signos habituales de meningitis.

La colocación intratecal óptima de la punta del catéter no ha sido determinada. La colocación más inferior de la punta del catéter, p.ej. a nivel lumbar, posiblemente reduzca la incidencia de reacciones adversas neurológicas relacionadas con ziconotida. Por esta razón, se debe ponderar detenidamente la

colocación de la punta del catéter de modo que permita un acceso adecuado a los segmentos medulares nociceptivos, al tiempo que se reducen al mínimo las concentraciones del medicamento a nivel cerebral.

Solo un pequeño número de pacientes han recibido quimioterapia por vía general y ziconotida IT. Cuando se administre ziconotida a pacientes que están recibiendo quimioterapia general, debe hacerse con cautela (ver sección 4.5).

Elevaciones de la creatina cinasa

En pacientes tratados con ziconotida intratecal, son frecuentes las elevaciones de la creatina cinasa, que suelen ser asintomáticas. El aumento progresivo de la creatina cinasa es poco frecuente. Sin embargo, se recomienda controlar los valores de creatina cinasa. En caso de aumento progresivo, o de elevaciones clínicamente significativas asociadas a signos clínicos de miopatía o rabdomiólisis, se debe considerar la interrupción de la administración de ziconotida.

Reacciones de hipersensibilidad

Durante los ensayos clínicos no se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia, y la inmunogenicidad de ziconotida administrada por vía IT parece ser baja. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad de que se produzcan reacciones alérgicas graves y se han recibido notificaciones espontáneas de reacciones anafilácticas.

Reacciones adversas cognitivas y neuropsiquiátricas

En pacientes tratados con ziconotida son frecuentes las reacciones adversas cognitivas y neuropsiquiátricas, especialmente confusión. Después de varias semanas de tratamiento aparece habitualmente deterioro cognitivo. Se han comunicado episodios de trastornos psiquiátricos agudos, como alucinaciones, reacciones paranoides, hostilidad, agresividad, delirio, psicosis y reacciones maníacas, en pacientes tratados con ziconotida. Se debe reducir la dosis de ziconotida, o incluso suspender la administración, si aparecen signos o síntomas de deterioro cognitivo o reacciones adversas neuropsiquiátricas, aunque también han de considerarse otras causas contribuyentes. Los efectos cognitivos de ziconotida son habitualmente reversibles entre 1 y 4 semanas después de interrumpir la administración del fármaco, aunque en algunos casos pueden persistir. Se recomienda que los pacientes se sometan a una evaluación neuropsiquiátrica antes y después de comenzar el tratamiento con ziconotida intratecal.

En pacientes con dolor crónico intenso, hay una mayor incidencia de suicidio y de intentos de suicidio que en la población general. Ziconotida puede provocar depresión o empeorarla, con el consiguiente riesgo de suicidio en pacientes susceptibles.

Depresión del sistema nervioso central (SNC)

Algunos pacientes han experimentado disminución de los niveles de consciencia durante la administración de ziconotida. Por lo general, se mantienen conscientes y no hay depresión respiratoria. El episodio puede ser limitado, pero se debe interrumpir la administración de ziconotida hasta que se resuelva. En estos pacientes no se recomienda introducir de nuevo ziconotida. Se puede considerar también la suspensión de los fármacos depresores del SNC concomitantes, ya que pueden contribuir a reducir el nivel de vigilia.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios clínicos específicos de interacciones farmacológicas con ziconotida. Sin embargo, las bajas concentraciones plasmáticas de ziconotida, el metabolismo por peptidasas presentes en todas partes y la unión a proteínas plasmáticas relativamente baja (ver sección 5.2) hacen poco probables las interacciones metabólicas o las interacciones del tipo de desplazamiento de las proteínas plasmáticas entre ziconotida y otros medicamentos.

No se dispone de datos clínicos sobre la interacción entre la quimioterapia IT y ziconotida IT. Sin embargo, está contraindicada la administración de ziconotida en combinación con quimioterapia IT (ver sección 4.3).

Solo un pequeño número de pacientes han recibido quimioterapia general y ziconotida IT. Es preciso actuar con precaución cuando se administra ziconotida a pacientes que están recibiendo quimioterapia general (ver sección 4.4).

La administración de fármacos que afectan a peptidasas/proteasas específicas no debería tener consecuencias sobre la exposición plasmática a ziconotida. Según investigaciones clínicas muy limitadas, ni los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (p. ej., benazepril, lisinopril y moexipril) ni los inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir, saquinavir, indinavir) tienen efecto aparente sobre la exposición plasmática a ziconotida.

Ziconotida no interacciona con los receptores de opiáceos. Si al comenzar el tratamiento con ziconotida se interrumpe la administración de opiáceos, la retirada de estos debe ser progresiva. En pacientes a los que se estén retirando los opiáceos IT, la perfusión de estos debe disminuirse progresivamente a lo largo de unas semanas y sustituirse por una dosis farmacológicamente equivalente de opiáceos orales. Es posible añadir ziconotida IT a dosis estables de morfina IT (ver sección 5.1), pero exige una atención especial, pues en el ensayo 202 se ha observado una tasa elevada de reacciones adversas neuropsiquiátricas (confusión y procesos de pensamiento anómalos, reacciones paranoides y alucinaciones y anomalías de la marcha), algunas de ellas graves, a pesar de la baja dosis de ziconotida administrada. También se han observado casos de vómitos y anorexia y edema periférico al añadir ziconotida IT a morfina IT. Se tolera mejor la incorporación de morfina IT a dosis estables de ziconotida IT (se ha documentado prurito) (ver sección 5.1).

Se ha observado una mayor incidencia de somnolencia cuando se administra ziconotida concomitante con baclofeno, clonidina, bupivacaína o propofol sistémicos, por lo tanto, y de momento, no se recomienda el uso simultáneo.

No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de agonistas parciales de los opiáceos (p. ej., buprenorfina) con ziconotida.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de ziconotida en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar ziconotida durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si ziconotida/metabolitos se excreta en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con ziconotida tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos con ziconotida en seres humanos para evaluar los efectos en la fertilidad. En un estudio de fertilidad en ratas hembras y machos, no se observó ningún efecto en los machos, pero se observaron reducciones de los cuerpos lúteos, lugares de implantación y número de embriones vivos en las hembras (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ziconotida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada.

Ziconotida puede provocar confusión, somnolencia y otras reacciones adversas neurológicas, por lo que se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si notan algún efecto.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de ziconotida administrada en perfusión intratecal continua se ha evaluado en más de 1400 pacientes participantes en ensayos clínicos en dolor agudo y crónico. La duración del tratamiento ha oscilado entre infusiones en forma de bolus durante una hora y el uso continuo durante más de 6 años. La mediana del tiempo de exposición fue de 43 días. La velocidad de perfusión varió entre 0,03 y 912 µg/día, con una mediana de velocidad de perfusión final de 7,2 µg/día.

En ensayos clínicos, el 88 % de los pacientes experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes comunicadas en ensayos clínicos a largo plazo fueron mareos (42 %), náuseas (30 %), nistagmo (23 %), estado confusional (25 %), anomalías de la marcha (16 %), trastornos de la memoria (13 %), visión borrosa (14 %), cefalea (12 %), astenia (13 %), vómitos (11 %) y somnolencia (10 %). La mayor parte de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada y se resolvieron con el paso del tiempo.

Tabla de las reacciones adversas

A menos que se indique otra cosa, en la siguiente tabla se muestran las tasas de incidencia de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con ziconotida intratecal (en exposición a corto y largo plazo). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia dentro de cada intervalo de frecuencia.

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

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

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones			sepsis, meningitis	
Trastornos del sistema inmunológico				reacción anafiláctica ^a
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		disminución del apetito, anorexia		

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	estado confusional	ansiedad, alucinaciones auditivas, insomnio, agitación, desorientación, alucinaciones visuales, depresión, paranoia, irritabilidad, agravamiento de la depresión, nerviosismo, inestabilidad afectiva, alteraciones del estado mental, agravamiento de la ansiedad, agravamiento de la confusión	delirio, trastornos psicóticos, ideas suicidas, intentos de suicidio, bloqueo del pensamiento, sueños anormales, agresividad	
Trastornos del sistema nervioso	mareos, nistagmo, pérdida de memoria, cefalea, somnolencia	disartria, amnesia, disgeusia, temblores, trastornos del equilibrio, ataxia, afasia, sensación de ardor, sedación, parestesias, hipoestesia, trastornos de la atención, trastornos del lenguaje, arreflexia, anomalías de la coordinación, mareo postural, trastornos cognitivos, hiperestesia, hiporreflexia, ageusia, disminución del nivel de consciencia, disestesias, parosmia, deterioro mental	incoherencia, pérdida de conciencia, coma, estupor, convulsiones, accidente cerebrovascular, encefalopatía	
Trastornos oculares	visión borrosa	diplopia, alteraciones visuales, fotofobia		

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto		vértigo, acúfenos		
Trastornos cardíacos			fibrilación auricular	
Trastornos vasculares		hipotensión ortostática, hipotensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		disnea	insuficiencia respiratoria	
Trastornos gastrointestinales	náuseas, vómitos	diarrea, sequedad de boca, estreñimiento, agravamiento de las náuseas, dolor en la mitad superior del abdomen	dispepsia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		prurito, sudación intensa	erupción	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		dolor en las extremidades, mialgia, espasmos musculares, calambres musculares, debilidad muscular, artralgia, hinchazón periférica	rabdomiólisis, miositis, dolor de espalda, contracciones musculares, cervicalgia	
Trastornos renales y urinarios		retención urinaria, dificultad para iniciar la micción, disuria, incontinencia urinaria	insuficiencia renal aguda	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	anomalías de la marcha, astenia	fatiga, fiebre, letargia, edema periférico, temblores, caídas, dolor torácico, sensación de frío, dolor, sensación de nerviosismo, exacerbación del dolor	dificultad para andar	

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias		aumento de la creatina fosfocinasa en sangre, pérdida de peso	anomalías electrocardiográficas, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la creatina fosfocinasa MM en sangre, aumento de la temperatura corporal	

a. A partir de una notificación espontánea.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Meningitis

La administración de medicamentos por vía intratecal conlleva el riesgo de posibles infecciones graves, tales como la meningitis, que pueden ser mortales. Los pacientes y los médicos deben estar en alerta por si presentan signos y síntomas típicos de meningitis (ver sección 4.4).

Elevaciones de la creatina fosfocinasa

Las elevaciones de la creatina fosfocinasa fueron normalmente asintomáticas. Se recomienda el control de la creatina fosfocinasa. Se debe considerar interrumpir el tratamiento con ziconotida en caso de elevación progresiva o significativa de la creatina fosfocinasa junto con un cuadro clínico de miopatía o rhabdomiólisis (ver sección 4.4).

Reacciones adversas en el SNC

Las reacciones adversas cognitivas y neuropsiquiátricas son frecuentes en los pacientes tratados con ziconotida. La afectación cognitiva normalmente aparece después de varias semanas de tratamiento. Se han descrito episodios de alteraciones psiquiátricas agudas, tales como alucinaciones, reacciones paranoides, hostilidad, agresividad, delirios, psicosis y reacciones maníacas en los pacientes tratados con ziconotida. En caso de desarrollar signos o síntomas de afectación cognitiva o reacciones adversas neuropsiquiátricas, se debe reducir o interrumpir la dosis de ziconotida, aunque se deben considerar otras causas contribuyentes. Los efectos cognitivos de ziconotida normalmente revierten en 1 a 4 semanas tras suspender el medicamento, aunque en algunos casos pueden persistir. Se recomienda que los pacientes se sometan a una evaluación neuropsiquiátrica antes y después de comenzar el tratamiento con ziconotida intratecal (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

En ensayos de perfusión intravenosa, se administró a voluntarios sanos ziconotida en dosis de hasta 70 000 µg/día o 3.200 veces la dosis máxima diaria recomendada para perfusión intratecal. Se observó hipotensión postural en casi todos los sujetos que recibieron dosis intravenosas altas de ziconotida.

La dosis intratecal máxima recomendada es de 21,6 µg/día. La dosis intratecal máxima prevista en ensayos clínicos de ziconotida fue de 912 µg/día después del ajuste ascendente durante 7 días.

Síntomas

En un ensayo clínico, un varón con cáncer recibió una sobredosis accidental de ziconotida IT de 744 µg durante un periodo de 24 horas (31 µg/h), reanudándose el tratamiento con la dosis prevista después de experimentar una reducción en la Escala Analógica Visual de la Intensidad del Dolor (EAVID) de 82 a 2,5 mm. En algunos pacientes que recibieron dosis intratecales superiores a la máxima dosis recomendada se observaron efectos farmacológicos exagerados, como ataxia, nistagmo, mareos, estupor, disminución del nivel de consciencia, espasmos musculares, estado confusional, sedación, hipotensión, afasia, trastornos del lenguaje, náuseas y vómitos. No se observaron indicios de depresión respiratoria. La mayor parte de los pacientes en observación se recuperaron en las 24 horas siguientes a la interrupción de la administración del medicamento.

Manejo

A los pacientes que reciban una sobredosis, se les deben administrar medidas de apoyo médicas generales hasta la resolución de los efectos farmacológicos exagerados del medicamento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos, otros analgésicos y antipiréticos, código ATC: N02BG08

Mecanismo de acción

Ziconitida es un análogo sintético de un ω -conopéptido, MVIIA, encontrado en el veneno de la serpiente marina *Conus magus*. Es un bloqueante de los canales del calcio tipo N (BCCN). Los CCN regulan la liberación de neurotransmisores en poblaciones neuronales específicas, responsables del procesamiento medular del dolor. Al unirse a estos CCN neuronales, ziconotida inhibe la corriente de calcio sensible al voltaje en las vías aferentes nociceptivas principales que terminan en las capas superficiales del asta dorsal de la médula espinal. A su vez, esto inhibe la liberación de neurotransmisores (incluida la sustancia P) y, por tanto, la señalización medular del dolor.

Efectos farmacodinámicos

Aunque se han observado relaciones estadísticamente significativas y una correlación razonable entre exposición en líquido cefalorraquídeo (LCR) (AUC, $C_{m\acute{a}x}$) y medidas de la respuesta clínica después de 1 hora de administración IT, no se han identificado todavía relaciones bien definidas entre dosis, concentración y respuesta. Muchos pacientes con respuesta consiguen una analgesia casi máxima a las pocas horas de la administración de una dosis adecuada. En cambio, en algunos pacientes los efectos máximos pueden tardar unas 24 horas en aparecer. Puesto que la aparición de analgesia y las reacciones adversas se producen con dosis similares, el intervalo recomendado entre los incrementos de dosis se prolonga hasta las 48 horas o más. Si fuera necesario, se puede reducir la dosis en cualquier cantidad (incluida la interrupción de la perfusión) para el control de las reacciones adversas.

Las reacciones adversas en el sistema nervioso, especialmente los mareos, las náuseas y las anomalías de la marcha, parecen estar relacionadas con la exposición en LCR, aunque no se ha establecido una relación definitiva.

Durante la perfusión IT, la exposición plasmática es baja debido a las bajas dosis recomendadas para la perfusión IT y a la eliminación plasmática relativamente rápida (ver sección 5.2). Por tanto, los efectos farmacológicos relacionados con la exposición general deben ser mínimos.

La mediana de la dosis para la respuesta es de unos 6,0 µg/día, y alrededor del 75 % de los pacientes que responden necesitan $\leq 9,6$ µg/día. Para limitar la aparición de reacciones adversas graves, se recomienda una dosis máxima de 21,6 µg/día. Sin embargo, en algunos ensayos clínicos se ha

observado que pacientes que toleran dosis de 21,6 µg/día después de ajustes lentos durante periodos de 3 a 4 semanas toleran generalmente dosis más altas, de hasta 48,0 µg/día.

No hay indicios de la aparición de tolerancia farmacológica a ziconotida en los pacientes. Sin embargo, en vista de que los datos disponibles son limitados no se puede excluir el desarrollo de una tolerancia. En casos de aumento continuado de la dosis necesaria de ziconotida sin conseguir ningún efecto beneficioso o con aumento de las reacciones adversas, habrá que comprobar la permeabilidad del catéter intratecal.

Se han estudiado regímenes de administración alternativos que incluyeron el inicio de la administración de ziconotida a dosis más bajas y la administración en bolo en un número limitado de estudios disponibles en la literatura médica.

Se demostró la eficacia con menos reacciones adversas con el uso de dosis más bajas mediante administración continua.

Los estudios de administración en bolo sugieren que la administración en bolo puede ser útil en la identificación de pacientes que pueden beneficiarse del uso prolongado de ziconotida; sin embargo, puede causar más reacciones adversas que la administración mediante perfusión continua.

Estos estudios sugieren que estas formas alternativas de administración de ziconotida pueden ser posibles; sin embargo, debido al número limitado de pacientes, estos resultados no son concluyentes y la evidencia actual es insuficiente para hacer recomendaciones definitivas en cuanto a estos regímenes de administración alternativos.

Eficacia clínica y seguridad

Se han realizado tres ensayos clínicos controlados con placebo sobre la ziconotida IT.

En dos ensayos a corto plazo, 95-001 (dolor de origen oncológico) y 96-002 (dolor de origen no oncológico), en los que participaron 366 pacientes, se ha demostrado la eficacia de ziconotida IT en el dolor crónico intenso utilizando el cambio en por ciento en la Escala Analógica Visual de la Intensidad del Dolor (EAVID) como medida principal de la eficacia. Estos ensayos fueron de corta duración, de 5 y 6 días respectivamente, y utilizaron un aumento de la dosis más rápido y dosis más altas que las recomendadas (ver sección 4.2).

Resultados de eficacia del ensayo 95-001

Parámetro	Asignación inicial del tratamiento		valor de p
	Ziconotida (n = 71)	Placebo (n = 40)	
Puntuación media en la EAVID en el periodo basal en mm (DE)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	-
Puntuación media en la EAVID al final del ajuste inicial en mm (DE)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	-
% de mejoría de la puntuación en la EAVID al final del ajuste inicial (DE)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Sujetos que respondieron ^a n (%)	34 (47,9 %)	7 (17,5 %)	0,001
Dosis al final del ajuste (µg/h)			
Media	0,91		
Mediana	0,60		
Intervalo	0,074 - 9,36		

^aSe definió como sujetos que respondieron a los pacientes que 1) experimentaron un descenso $\geq 30\%$ de la puntuación en la EAVID en comparación con el valor basal; 2) mantuvieron estables o redujeron los analgésicos opiáceos concomitantes, y 3) no modificaron el tipo de analgésicos con respecto a antes de la perfusión si recibían opiáceos.

DE – Desviación estándar.

Resultados de eficacia del ensayo 96-002

Parámetro	Asignación inicial del tratamiento		valor de p
	Ziconotida (n = 169) ^b	Placebo (n = 86)	
Puntuación media en la EAVID en el periodo basal en mm (DE)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	-
Puntuación media en la EAVID al final del ajuste inicial en mm (DE)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	-
% de mejoría de la puntuación en la EAVID al final del ajuste inicial (DE)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Sujetos que respondieron ^a n (%)	57 (33,7 %)	11 (12,8 %)	< 0,001
Dosis al final del ajuste (µg/h)			
Media	1,02		
Mediana	0,50		
Intervalo	0,019 - 9,60		

^aSe definió como sujetos que respondieron a los pacientes que 1) experimentaron un descenso $\geq 30\%$ de la puntuación en la EAVID en comparación con el valor basal; 2) mantuvieron estables o redujeron los analgésicos opiáceos concomitantes, y 3) no modificaron el tipo de analgésicos con respecto a antes de la perfusión si recibían opiáceos.

^b164 pacientes presentaron puntuaciones en la EAVID para ziconotida al final del ajuste.

DE – Desviación estándar.

En los ensayos 95-001 (dolor de origen oncológico) y 96-002 (dolor de origen no oncológico), las etiologías del dolor fueron variadas. Entre ellas contaron dolor óseo (n = 38) debido mayormente a metástasis óseas (n = 34), mielopatía (n = 38), la mitad de los cuales presentaron lesiones de la médula espinal con parálisis (n = 19), neuropatía (n = 79), radiculopatía (n = 24), dolor vertebral (n = 91)

debido mayormente al fracaso de la cirugía vertebral (n = 82) y otras etiologías (n = 82). Algunos pacientes presentaron más de una causa de dolor. La eficacia de ziconotida IT fue manifiesta en todos los grupos.

El ensayo 301 (n = 220) fue de duración más prolongada (21 días). En él se practicó un ajuste ascendente más cauteloso y se utilizaron dosis más bajas de ziconotida IT, y se incluyó la población más refractaria entre los pacientes investigados en los tres ensayos. En todos los pacientes del ensayo 301 había fracasado la terapia IT con combinación de analgésicos, y sus médicos consideraron al 97 % de los pacientes como refractarios a los tratamientos disponibles en ese momento. La mayoría sufría de dolor vertebral (n = 134), especialmente fracaso de la cirugía vertebral (n = 110); una fracción más reducida presentaba neuropatía (n = 36). Solamente en cinco pacientes, el dolor era de origen maligno. El punto final principal fue el cambio en por ciento de la puntuación EAVID. En el ensayo 301, la eficacia de ziconotida IT fue más reducida que en los dos ensayos a corto plazo anteriores. También la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas fueron más bajas.

Resultados de eficacia del ensayo 301

Parámetro	Asignación inicial del tratamiento		valor de p
	Ziconotida (n = 112)	Placebo (n = 108)	
Puntuación media en la EAVID en el periodo basal en mm (DE)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Puntuación media en la EAVID al final del ajuste inicial en mm (DE)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	-
% de mejoría de la puntuación en la EAVID al final del ajuste inicial (DE)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Sujetos que respondieron ^a n (%)	18 (16,1 %)	13 (12,0 %)	0,390
Dosis al final del ajuste (µg/h)			
Media	0,29		
Mediana	0,25		
Intervalo	0,0 - 0,80		

^aSe definió como sujetos que respondieron a los pacientes que experimentaron un descenso ≥ 30 % de la puntuación en la EAVID en comparación con el valor basal.

DE = Desviación estándar

Ensayos de combinación con morfina IT

Los ensayos clínicos 201 y 202 indican que la combinación de ziconotida IT y morfina IT puede aliviar eficazmente el dolor y reducir el consumo de opioides sistémicos durante un periodo prolongado en pacientes en los que el dolor no estaba suficientemente controlado con la dosis máxima tolerada de ziconotida IT (mediana de 8,7 µg/día, media de 25,7 µg/día, ensayo 201) o con morfina IT sola (ensayo 202). Al añadir ziconotida IT a dosis estables de morfina IT – por ejemplo, al iniciar una monoterapia con ziconotida IT – pueden presentarse reacciones adversas psicóticas (alucinaciones, reacciones paranoides) o puede ser necesario interrumpir la administración a consecuencia del aumento de las reacciones adversas (ver sección 4.5).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se han estudiado las propiedades farmacocinéticas en LCR de ziconotida después de infusiones IT de 1 hora de 1 – 10 µg de ziconotida en pacientes con dolor crónico. Se estudió también la farmacocinética en plasma después de dosis intravenosas (0,3 – 10 µg/kg/24 h). A continuación se resumen los datos farmacocinéticos IT e intravenosos.

Farmacocinética en LCR y plasma de ziconotida [media ± DE (mediana)]

Vía de administración	Matriz líquida	Número de pacientes	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 = aclaramiento; Vd = volumen de distribución; t_{1/2} = semivida

Absorción

Después de la administración IT durante 1 hora (1 – 10 µg), los valores tanto de la exposición acumulada (AUC; intervalo: 83,6 – 608 ng/h/ml) como de la exposición máxima (C_{máx}; intervalo: 16,4 – 132 ng/ml) fueron variables y dependientes de la dosis, aunque parece que la proporcionalidad con la dosis era solo aproximada. Las concentraciones plasmáticas después de la perfusión IT (≤ 21,6 µg/día) continua (≥ 48 h) parecen ser relativamente bajas y habitualmente indetectables (cerca del 80 % de las muestras de plasma recogidas de pacientes con dolor no contienen cantidades cuantificables de medicamento; < 0,04 ng/ml). No se ha observado acumulación de ziconotida en plasma después de la administración IT a largo plazo (hasta 9 meses).

Distribución

La mediana del volumen de distribución de ziconotida en LCR (Vd; 99 ml) se sitúa entre el volumen de LCR en la médula espinal (unos 75 ml) y el volumen de LCR total (unos 130 ml). Parece que ziconotida se distribuye principalmente en el LCR hasta el paso a la circulación general. Una vez que llega a ella, parece que ziconotida experimenta una distribución más extensa, según el volumen de distribución plasmática de unos 30 l y solo presenta una unión (inespecífica) a proteínas plasmáticas humanas del 53 %.

Biotransformación

Ziconotida es un péptido formado por 25 aminoácidos naturales de configuración L, y no parece que experimente un metabolismo apreciable en el LCR. Después del paso a la circulación general, se supone que ziconotida será sensible principalmente a la fragmentación proteolítica por varias peptidasas/proteasas presentes en la mayor parte de los órganos (p. ej., riñón, hígado, pulmón, músculo, etc.) y, por tanto, será degradada a fragmentos peptídicos y a los aminoácidos libres que los componen. Los aminoácidos libres formados se supone que serán captados por sistemas portadores celulares y sometidos a metabolismo intermedio normal o utilizados como sustratos para procesos de biosíntesis. Debido a la amplia distribución de estas peptidasas, no se espera que la insuficiencia hepática o renal afecte a la eliminación general de ziconotida. La actividad biológica de los diversos productos de degradación proteolítica esperados no se ha valorado. Es poco probable que los productos de degradación de ziconotida tengan actividad biológica significativa, ya que se ha comprobado que los péptidos formados por estructuras de asas peptídicas individuales tienen una afinidad de unión con los canales del calcio de tipo N sensibles al voltaje, que es varios órdenes de magnitud inferior a la del compuesto principal (ziconotida).

Eliminación

El Cl medio de ziconotida (0,38 ml/min) se aproxima a la velocidad de recambio en LCR humano adulto (0,3 – 0,4 ml/min). Por ello, parece que ziconotida se elimina principalmente del LCR (t_{1/2} medio = 4,6 h) por flujo masivo de LCR hacia fuera del SNC a través de las vellosidades aracnoideas, con el paso posterior a la circulación general. Es posible que después de la administración IT, se observen concentraciones plasmáticas circulantes muy bajas de ziconotida, debido tanto a la velocidad de perfusión IT baja como al aclaramiento plasmático relativamente rápido. La semivida de eliminación plasmática media (t_{1/2}) es de 1,3 horas. Ziconotida es un péptido de peso molecular relativamente pequeño (PM = 2639) que es filtrado por los glomérulos renales, aunque solo se recuperan en orina humana cantidades mínimas de ziconotida (< 1 %) después de la perfusión intravenosa. Esto se debe a que casi toda la sustancia activa filtrada es rápidamente endocitosada y devuelta a la circulación general.

Insuficiencia hepática y renal

No se han realizado estudios formales para valorar el impacto de la disfunción hepática o renal; sin embargo, dada la presencia de peptidasas en varios órganos del cuerpo, no se espera que la disfunción hepática o renal afecte significativamente a la exposición general de ziconotida.

Otras poblaciones especiales

Aunque solo se dispone de datos limitados, la raza, talla, peso, sexo o edad carecen de efecto evidente sobre la exposición a ziconotida en LCR después de la administración IT.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

En estudios sobre perfusión intratecal continua subcrónica en ratas y perros, se observaron efectos sobre el comportamiento con dosis ≥ 8 veces la dosis máxima de perfusión intratecal clínica recomendada de 21,6 $\mu\text{g}/\text{día}$ (calculada en mg/kg). Estos efectos se definieron por las acciones farmacológicas exageradas de ziconotida y no por lesiones neurotóxicas ni por toxicidad en los órganos efectores. Algunas observaciones fueron efectos neurológicos pasajeros y reversibles, consistentes en temblores, movimientos descoordinados e hiper e hipoactividad.

Las consecuencias para la función neuronal a largo plazo del bloqueo continuo de los canales del calcio tipo N no se han demostrado en animales de experimentación. Las variaciones en la señalización neurológica no se han estudiado en animales de experimentación. Ziconotida no indujo mutación de genes bacterianos y no fue genotóxica. No se han realizado estudios sobre administración crónica en animales para valorar la posible carcinogenicidad de ziconotida. Sin embargo, ziconotida no indujo transformación celular en el embrión de hámster sirio *in vitro* (EHS) y no aumentó la proliferación celular (formación de lesiones preneoplásicas) ni apoptosis después de exposiciones intratecales subcrónicas en perros.

En estudios de fecundidad en ratas, no se observaron efectos en los machos, pero sí reducciones de los cuerpos lúteos, los lugares de implantación y el número de embriones vivos en las hembras. Con exposiciones generales de hasta 2300 veces la exposición humana con la máxima dosis intratecal recomendada, no se observaron efectos adversos sobre la reproducción de las hembras ni sobre el desarrollo posnatal en ratas.

Con exposiciones < 100 veces los valores en plasma humano, ziconotida no fue teratógena ni en ratas ni en conejos.

Estos resultados indican que no existe un riesgo importante para el ser humano, debido a las exposiciones generales relativamente altas que son necesarias para desencadenar estos efectos en ratas y conejos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Metionina

Cloruro sódico

Agua para preparaciones inyectables

Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)

Hidróxido sódico (para ajustar el pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

4 años

Periodo de validez durante el uso (producto diluido)

Se ha demostrado la estabilidad de uso química y física durante 60 días a 37°C.

Desde el punto de vista microbiológico, una vez diluido el producto se debe pasar a la bomba de perfusión inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación útiles antes del uso son responsabilidad del usuario y habitualmente no deberían ser superiores a 24 horas entre 2°C y 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio tipo I con tapones de caucho butilo revestido de un polímero fluorado.

Cada vial contiene 1, 2 o 5 ml de solución para perfusión.

Un vial por caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Si es necesario diluir el producto, la dilución de Prialt se debe realizar antes de su uso y de forma aséptica con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %), sin conservantes. La concentración de la solución utilizada en la bomba de perfusión no debe ser inferior a 5 µg/ml de ziconotida en una bomba externa y a 25 µg/ml en una interna.

Durante la preparación y manipulación de la solución para perfusión y el llenado de la bomba, deberán utilizarse procedimientos de asepsia rigurosa. El paciente y el personal sanitario deben estar familiarizados con la manipulación de los sistemas de perfusión externos o internos y conocer la necesidad de evitar las infecciones.

Se deben seguir las instrucciones específicas para el uso de las bombas proporcionadas por los fabricantes.

Se ha demostrado que Prialt es química y físicamente compatible con la bomba para implantación Synchronmed y la bomba externa CADD-Micro, en las concentraciones señaladas anteriormente. Se ha demostrado estabilidad útil química y física durante 14 días a 37°C en la bomba Synchronmed cuando la bomba no ha estado en contacto anteriormente con el medicamento. Por tanto, la carga inicial debe ser sustituida al cabo de 14 días.

Prialt fue estable durante 60 días a 37°C en la bomba Synchronmed previamente expuesta al medicamento. Se ha demostrado estabilidad durante 21 días a temperatura ambiente en la bomba CADD-Micro.

Los datos técnicos se facilitan únicamente con fines informativos y no deben limitar la elección de los profesionales sanitarios. Para la administración de Prialt se deben utilizar bombas con marcado CE equivalentes a Synchronmed y CADD-Micro.

Las bombas utilizadas anteriormente para administrar otros medicamentos se deben lavar tres veces con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %), antes de proceder a cargarlas con Prialt. Es preciso reducir al mínimo la cantidad de aire introducido en el reservorio de la bomba o el cartucho, pues el oxígeno puede degradar la ziconotida.

Antes de comenzar el tratamiento, las bombas internas se deben enjuagar tres veces con 2 ml de Prialt en concentraciones de 25 µg/ml. La concentración de Prialt en una bomba sin usar puede disminuir debido a la absorción por las superficies del aparato o la dilución por el espacio residual del aparato. Por esta razón, después del uso de Prialt por primera vez, se debe vaciar y cargar de nuevo el reservorio al cabo de 14 días. Posteriormente, la bomba se vaciará y cargará de nuevo cada 60 días.

Antes de la administración, se debe realizar una inspección visual de la solución de Prialt para detectar la presencia de partículas y de cambios de color. No se usará la solución si presenta cambio de color o aspecto turbio, o si se observan partículas.

Para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/302/001 – 1 ml solución para perfusión.
EU/1/04/302/002 – 2 ml solución para perfusión.
EU/1/04/302/003 – 5 ml solución para perfusión.

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/febrero/2005
Fecha de la última renovación: 18/septiembre/2014

10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

HWI development GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2.)

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

No procede.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prialt 25 microgramos/ml solución para perfusión,
ziconotida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un mililitro contiene 25 microgramos de ziconotida (como acetato)
Cada vial contiene 500 microgramos de ziconotida (como acetato)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

metionina, cloruro sódico, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico e hidróxido sódico.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión.

1 vial de 20 ml
500 microgramos/20 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intratecal

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/302/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prialt 25 µg/ml solución para perfusión
ziconotida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un mililitro contiene 25 microgramos de ziconotida (como acetato)
Cada vial contiene 500 microgramos de ziconotida (como acetato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

metionina, cloruro sódico, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico e hidróxido sódico.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión.

1 vial de 20 ml
500 microgramos/20 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intratecal

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/302/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prialt 100 microgramos/ml solución para perfusión
ziconotida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml:

Un mililitro contiene 100 microgramos de ziconotida (como acetato).
Cada vial contiene 100 microgramos de ziconotida (como acetato).

2 ml:

Un mililitro contiene 100 microgramos de ziconotida (como acetato).
Cada vial contiene 200 microgramos de ziconotida (como acetato).

5 ml:

Un mililitro contiene 100 microgramos de ziconotida (como acetato).
Cada vial contiene 500 microgramos de ziconotida (como acetato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

metionina, cloruro sódico, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico e hidróxido sódico.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión.

1 ml:

1 vial de 1 ml
1 ml
100 microgramos/1 ml

2 ml:

1 vial de 2 ml
2 ml
200 microgramos/2 ml

5 ml:

1 vial de 5 ml
5 ml
500 microgramos/5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intratecal

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

1 ml:
EU/1/04/302/001

2 ml:
EU/1/04/302/002

5 ml:
EU/1/04/302/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Prialt 100 µg/ml perfusión
Ziconotida
Vía intratecal

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml:

1 ml

100 µg/1 ml

2 ml:

2 ml

200 µg/2 ml

5 ml:

5 ml

500 µg/5 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Prialt 25 microgramos/ml solución para perfusión Ziconotida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Prialt y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Prialt
3. Cómo usar Prialt
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Prialt
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Prialt y para qué se utiliza

Prialt contiene el principio activo ziconotida que pertenece a un grupo de fármacos llamados analgésicos o «fármacos para el dolor». Prialt se utiliza para el tratamiento del dolor crónico intenso en adultos que necesitan un fármaco para el dolor administrado en inyección intratecal (inyección en el espacio que rodea la médula espinal y el encéfalo).

2. Qué necesita saber antes de que le administren Prialt

No le deben administrar Prialt:

- Si es alérgico a la ziconotida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si le están administrando un medicamento anticanceroso en el área que rodea la médula espinal.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de que le administren Prialt.

- Los efectos del tratamiento prolongado de Prialt son, hasta la fecha, inciertos y todavía no se ha descartado la posibilidad de efectos tóxicos en la médula espinal. En caso de ser necesario el tratamiento prolongado, podrá ser necesaria la monitorización (según decida su médico).
- Si está recibiendo Prialt a través de una bomba colocada fuera del cuerpo, es importante que compruebe una vez al día si existen signos de infección en el punto de entrada del tubo en el cuerpo.
- Si observa algún signo de infección alrededor del tubo, como enrojecimiento de la piel, hinchazón, dolor o secreción, debe informar inmediatamente a su médico y solicitar tratamiento para la infección.
- Si aparece aumento de la sensibilidad en el área que rodea al tubo pero no hay signos de infección, debe consultar con su médico lo antes posible, ya que puede ser un signo precoz de infección.
- Si está recibiendo Prialt con una bomba colocada fuera del cuerpo y se desconecta cualquier parte del sistema de perfusión, debe ponerse en contacto con su médico o enfermero inmediatamente.
- Si presenta cualquiera de los síntomas siguientes: temperatura elevada, dolor de cabeza, rigidez de cuello, cansancio, confusión, sensación de malestar, vómitos o convulsiones ocasionales,

- pueden ser signos de meningitis. Si experimenta alguno de los síntomas anteriores, debe comunicarlo inmediatamente a su médico.
- Si experimenta algún cambio en sus pensamientos, su humor o su memoria, consulte con su médico.
 - Si está recibiendo quimioterapia, comuníquesele a su médico.
 - Puede presentar un aumento en sangre de una enzima llamada creatina cinasa y aunque esto normalmente no produce ningún síntoma o problema, es probable que su médico se lo controle. Además, puede que también presente en ocasiones problemas musculares. Si es así, deberá notificárselo inmediatamente a su médico, ya que podrá decidir suspender el tratamiento con Prialt.
 - Debe informar a su médico inmediatamente si tiene alguno de los siguientes síntomas: si nota silbidos repentinos al respirar (sibilancias repentinas), dificultad para respirar, dolor de pecho, hinchazón de los párpados, la cara y los labios, erupción cutánea o picor (especialmente si afecta a todo el cuerpo). Estos pueden ser signos de una reacción alérgica grave.
 - En pacientes que padecen dolor crónico severo, hay una mayor probabilidad de suicidio y de intentos de suicidio que en la población general. Prialt puede también provocar depresión o empeorarla en las personas que ya son susceptibles. Si padece depresión o tiene antecedentes de depresión, informe a su profesional sanitario antes de que comiencen a administrarle Prialt. Si después de comenzar el tratamiento con Prialt, experimenta un empeoramiento de la depresión o tiene algún otro síntoma que le afecta a su estado de ánimo, informe a su profesional sanitario.
 - Puede presentar somnolencia o puede que no sea totalmente consciente de lo que le rodea mientras recibe tratamiento. Si ocurre esto, deberá notificárselo inmediatamente a su médico, ya que podrá decidir suspender el tratamiento con Prialt.

Niños y adolescentes

No se recomienda utilizar Prialt en niños y adolescentes.

Uso de Prialt con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento (por ejemplo, baclofeno, que se utiliza para tratar la espasticidad muscular; clonidina, que se utiliza para tratar la tensión arterial alta; bupivacaína, que se utiliza para la anestesia local; morfina, que se utiliza para el dolor; propofol, que se utiliza para la anestesia general o cualquier otro medicamento que se administre en inyección intratecal [inyección en el espacio que rodea la médula espinal y el cerebro]). Puede sufrir somnolencia si usa Prialt junto con determinados medicamentos utilizados para tratar el dolor.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No se recomienda utilizar Prialt durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Conducción y uso de máquinas

Se ha comunicado que el uso de Prialt puede provocar confusión y somnolencia. Consulte con su médico antes de conducir o de utilizar maquinaria.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis intratecal máxima recomendada (21,6 µg/día), esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Prialt

El tratamiento con Prialt debe ser controlado por un médico con experiencia en la administración de medicamentos por el área que rodea la médula espinal y en el uso de bombas de perfusión internas y externas.

La dosis de inicio recomendada no debe ser superior a 2,4 microgramos diarios. Su médico ajustará la dosis de Prialt, dependiendo de la intensidad del dolor añadiendo como máximo 2,4 microgramos/día. La dosis máxima es de 21,6 microgramos/día. Al principio del tratamiento, posiblemente el médico aumente la dosis cada 1-2 días o más. Si los efectos adversos son demasiado importantes, se puede reducir la dosis o detener la inyección.

Prialt se administra en inyección continua muy lenta en el espacio que rodea la médula espinal (vía intratecal). El medicamento se administrará de forma continua a través de una bomba que se puede implantar en la pared abdominal o bien se puede colocar externamente con un cinturón. Su médico le comentará cuál es la clase de bomba más adecuada para usted y le informará de cuándo es necesario recargar la bomba.

Si cree que todavía tiene demasiado dolor a pesar del tratamiento con Prialt, o que los efectos adversos son demasiado importantes, informe a su médico.

Antes de darle Prialt, su médico puede decidir cesar paulatinamente la administración de opiáceos (otros tipos de medicamentos que se utilizan para tratar el dolor) en la médula espinal y reemplazarlos por medicamentos analgésicos alternativos.

Si recibe más Prialt del que debe

Si recibe más cantidad de Prialt de la que su médico pretendía administrar, es posible que experimente signos como confusión, problemas del lenguaje, dificultad para encontrar las palabras, agitación exagerada, mareos, somnolencia exagerada y sensación de malestar. Si experimenta alguno de estos signos, consulte con su médico o con el hospital inmediatamente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Debe informar a su médico inmediatamente si observa los siguientes efectos adversos graves ya que puede necesitar tratamiento médico urgente.

- Meningitis (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas): es una inflamación de las membranas que envuelven el encéfalo y la médula espinal normalmente causada por una infección. Los síntomas de la meningitis son dolor de cabeza, rigidez de nuca, rechazo a la luz intensa, fiebre, vómitos, confusión y somnolencia.
- Convulsiones (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas): las convulsiones (ataques epilépticos) son movimientos bruscos e incontrolables del cuerpo de una persona. Durante una crisis convulsiva, los músculos de una persona se contraen y relajan repetidamente y la persona puede perder el conocimiento.
- Pensamientos suicidas o intento de suicidio (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).
- Rabdomiólisis (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas): es la desintegración de las fibras musculares que puede producir daño renal. Los síntomas de la rabdomiólisis son un color anormal de la orina (de color marrón), disminución de la cantidad de orina, debilidad muscular, dolor muscular o dolor muscular a la palpación.
- Coma (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas): es un estado de inconsciencia con dificultad para responder o despertarse.

- Reacción anafiláctica (se desconoce a cuántas personas afecta): es una reacción alérgica grave, cuyos síntomas son silbidos repentinos al respirar (sibilancias repentinas), dificultad para respirar, dolor de pecho, hinchazón de los párpados, la cara y los labios, erupción cutánea o picor (especialmente si afecta a todo el cuerpo).

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas)

Confusión, mareos, visión borrosa, dolor de cabeza, movimientos rápidos de los ojos de un lado a otro, pérdida o trastornos de la memoria (despistes), vómitos, náuseas, debilidad general y somnolencia.

Frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Disminución del apetito, ansiedad o empeoramiento de la ansiedad, alucinaciones, dificultad para quedarse dormido o para dormir, agitación, desorientación, depresión o empeoramiento de la depresión, nerviosismo, cambios de humor, trastornos mentales (anomalías del pensamiento, confusión), paranoia, irritabilidad, empeoramiento de la confusión, dificultades para el aprendizaje, la memoria o el pensamiento, ausencia o deterioro de los reflejos, problemas para expresar o comprender palabras, lenguaje titubeante, dificultades con el lenguaje o pérdida de la capacidad para hablar, pereza, alteraciones del equilibrio o la coordinación, sensación de quemazón, aumento de sensaciones anómalas, disminución del nivel de consciencia (no responde o casi inconsciente), sedación, dificultad para concentrarse, problemas con el sentido del olfato, gusto extraño o ausente, agitación, hormigueo, visión doble, trastornos visuales, intolerancia a la luz, acúfenos (zumbidos en los oídos), mareo o sensación de que todo da vueltas, lipotimia o mareo al estar de pie, hipotensión arterial, dificultad para respirar, sequedad de boca, dolor abdominal, aumento de las náuseas, diarrea, estreñimientos, sudación, prurito, debilidad muscular, espasmos musculares, calambres musculares, dolor muscular o articular, dificultad o dolor al orinar, dificultad para iniciar o controlar la micción, sensación de inquietud, caídas, dolor o aumento del dolor, fatiga, sensación de frío, hinchazón de la cara, las piernas o los pies, dolor torácico, alteraciones de la bioquímica sanguínea, deterioro mental y pérdida de peso.

Poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Infección en el torrente sanguíneo, delirios (sensación de confusión mental), trastorno psicótico (pensamientos y percepciones anómalos), trastornos del pensamiento, sueños anómalos, incoherencia (incapacidad de tener sentido), pérdida de consciencia, estupor (no responde/dificultad para despertar), ictus, encefalopatía (trastorno cerebral), agresividad, ritmo cardíaco anormal, dificultad para respirar, indigestión, erupción cutánea, inflamación muscular, dolor de espalda, espasmos musculares, dolor de cuello, fallo renal agudo, determinaciones anormales en el trazado cardíaco (ECG), aumento de la temperatura corporal y dificultad para caminar.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Prialt

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Se ha demostrado estabilidad de uso tanto química como física durante 60 días a 37°C.

Desde el punto de vista microbiológico, una vez diluido el producto se debe pasar a la bomba de perfusión inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación útiles antes del uso son responsabilidad del usuario y habitualmente no deberían ser superiores a 24 horas entre 2°C y 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas.

No utilice este medicamento si observa un cambio de color, turbidez o partículas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Prialt

- El principio activo es ziconotida.
- Un ml de solución contiene 25 microgramos de ziconotida (como acetato).
- Cada vial de 20 ml contiene 500 microgramos de ziconotida (como acetato).
- Los demás componentes son metionina, cloruro sódico, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico e hidróxido sódico.

Aspecto del producto y contenido del envase

Prialt es una solución para perfusión (perfusión). La solución es transparente e incolora. Prialt se presenta en envases con un solo vial de 20 ml.

Titular de la autorización de comercialización

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Alemania

Responsable de la fabricación

HWI development GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

KEOCYT
Tél: +33 (0)1 42 31 07 10
contact@keocyt.com

Hrvatska

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

Ireland

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

Euromed S.R.L.
Tel: +39 (0)081 241 5204
moreinfo@euromed.it

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA }

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Instrucciones de uso y manipulación

Prialt se presenta en solución transparente e incolora, en viales de un solo uso. Antes de la administración, se debe realizar una inspección visual para detectar la presencia de partículas y de cambios de color. No se usará la solución si presenta cambio de color o aspecto turbio, o si se observan restos de partículas.

Para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Si es necesario diluir el producto, la dilución de Prialt se debe realizar antes de su uso y de forma aséptica con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) sin conservantes. La concentración de la solución utilizada en la bomba de perfusión no debe ser inferior a 5 µg/ml de ziconotida en una bomba externa y a 25 µg/ml en una interna.

Durante la preparación y manipulación de la solución para perfusión y el llenado de la bomba, deberán utilizarse procedimientos de asepsia rigurosa. El paciente y el personal sanitario deben estar familiarizados con la manipulación de los sistemas de perfusión externos o internos y conocer la necesidad de evitar las infecciones.

Se deben seguir las instrucciones específicas para el uso de las bombas proporcionadas por los fabricantes.

Se ha demostrado que Prialt es química y físicamente compatible con la bomba para implantación Synchronomed y la bomba externa CADD-Micro, en las concentraciones señaladas anteriormente. Se ha demostrado la estabilidad útil química y física durante 14 días a 37°C en la bomba Synchronomed cuando la bomba no ha estado en contacto anteriormente con el medicamento. Por tanto, la carga inicial debe ser sustituida al cabo de 14 días.

Prialt fue estable durante 60 días a 37°C en la bomba Synchronomed previamente expuesta al medicamento. Se ha demostrado estabilidad durante 21 días a temperatura ambiente en la bomba CADD-Micro.

Los datos técnicos se facilitan únicamente con fines informativos y no deben limitar la elección de los profesionales sanitarios. Para la administración de ziconotida se deben utilizar bombas con marcado CE equivalentes a Synchronomed y CADD-Micro.

Las bombas utilizadas anteriormente para administrar otros medicamentos se deben lavar tres veces con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) (sin colorantes), antes de proceder a cargarlas con ziconotida. Es preciso reducir al mínimo la cantidad de aire introducido en el reservorio de la bomba o el cartucho, pues el oxígeno puede degradar la ziconotida.

Antes de comenzar el tratamiento, las bombas internas se deben enjuagar tres veces con 2 ml de la solución en concentraciones de 25 µg/ml. La concentración de Prialt en una bomba sin usar puede disminuir debido a la absorción por las superficies del aparato o la dilución por el espacio residual del aparato. Por esta razón, después del uso de Prialt por primera vez, se debe vaciar y cargar de nuevo el reservorio al cabo de 14 días. Posteriormente, la bomba vacía se cargará de nuevo cada 60 días.

Prospecto: información para el paciente

Prialt 100 microgramos/ml solución para perfusión Ziconotida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Prialt y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Prialt
3. Cómo usar Prialt
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Prialt
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Prialt y para qué se utiliza

Prialt contiene el principio activo ziconotida que pertenece a un grupo de fármacos llamados analgésicos o «fármacos para el dolor». Prialt se utiliza para el tratamiento del dolor crónico intenso en adultos que necesitan un fármaco para el dolor administrado en inyección intratecal (inyección en el espacio que rodea la médula espinal y el encéfalo).

2. Qué necesita saber antes de que le administren Prialt

No le deben administrar Prialt:

- Si es alérgico a la ziconotida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si le están administrando un medicamento anticanceroso en el área que rodea la médula espinal.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de que le administren Prialt.

- Los efectos del tratamiento prolongado de Prialt son, hasta la fecha, inciertos y todavía no se ha descartado la posibilidad de efectos tóxicos en la médula espinal. En caso de ser necesario el tratamiento prolongado, podrá ser necesaria la monitorización (según decida su médico).
- Si está recibiendo Prialt a través de una bomba colocada fuera del cuerpo, es importante que compruebe una vez al día si existen signos de infección en el punto de entrada del tubo en el cuerpo.
- Si observa algún signo de infección alrededor del tubo, como enrojecimiento de la piel, hinchazón, dolor o secreción, debe informar inmediatamente a su médico y solicitar tratamiento para la infección.
- Si aparece aumento de la sensibilidad en el área que rodea al tubo pero no hay signos de infección, debe consultar con su médico lo antes posible, ya que puede ser un signo precoz de infección.
- Si está recibiendo Prialt con una bomba colocada fuera del cuerpo y se desconecta cualquier parte del sistema de perfusión, debe ponerse en contacto con su médico o enfermero inmediatamente.
- Si presenta cualquiera de los síntomas siguientes: temperatura elevada, dolor de cabeza, rigidez de cuello, cansancio, confusión, sensación de malestar, vómitos o convulsiones ocasionales,

- pueden ser signos de meningitis. Si experimenta alguno de los síntomas anteriores, debe comunicarlo inmediatamente a su médico.
- Si experimenta algún cambio en sus pensamientos, su humor o su memoria, consulte con su médico.
 - Si está recibiendo quimioterapia, comuníquesele a su médico.
 - Puede presentar un aumento en sangre de una enzima llamada creatina cinasa y aunque esto normalmente no produce ningún síntoma o problema, es probable que su médico se lo controle. Además, puede que también presente en ocasiones problemas musculares. Si es así, deberá comunicárselo inmediatamente a su médico, ya que podrá decidir suspender el tratamiento con Prialt.
 - Debe informar a su médico inmediatamente si tiene alguno de los siguientes síntomas: si nota silbidos repentinos al respirar (sibilancias repentinas), dificultad para respirar, dolor de pecho, hinchazón de los párpados, la cara y los labios, erupción cutánea o picor (especialmente si afecta a todo el cuerpo). Estos pueden ser signos de una reacción alérgica grave.
 - En pacientes que padecen dolor crónico severo, hay una mayor probabilidad de suicidio y de intentos de suicidio que en la población general. Prialt puede también provocar depresión o empeorarla en las personas que ya son susceptibles. Si padece depresión o tiene antecedentes de depresión, informe a su profesional sanitario antes de que comiencen a administrarle Prialt. Si después de comenzar el tratamiento con Prialt, experimenta un empeoramiento de la depresión o tiene algún otro síntoma que le afecta a su estado de ánimo, informe a su profesional sanitario.
 - Puede presentar somnolencia o puede que no sea totalmente consciente de lo que le rodea mientras recibe tratamiento. Si ocurre esto, deberá comunicárselo inmediatamente a su médico, ya que podrá decidir suspender el tratamiento con Prialt.

Niños y adolescentes

No se recomienda utilizar Prialt en niños y adolescentes.

Uso de Prialt con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento (por ejemplo, baclofeno, que se utiliza para tratar la espasticidad muscular; clonidina, que se utiliza para tratar la tensión arterial alta; bupivacaína, que se utiliza para la anestesia local; morfina, que se utiliza para el dolor; propofol, que se utiliza para la anestesia general o cualquier otro medicamento que se administre en inyección intratecal [inyección en el espacio que rodea la médula espinal y el cerebro]). Puede sufrir somnolencia si usa Prialt junto con determinados medicamentos utilizados para tratar el dolor.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No se recomienda utilizar Prialt durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Conducción y uso de máquinas

Se ha comunicado que el uso de Prialt puede provocar confusión y somnolencia. Consulte con su médico antes de conducir o de utilizar maquinaria.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis intratecal máxima recomendada (21,6 µg/día), esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Prialt

El tratamiento con Prialt debe ser controlado por un médico con experiencia en la administración de medicamentos por el área que rodea la médula espinal y en el uso de bombas de perfusión internas y externas.

La dosis de inicio recomendada no debe ser superior a 2,4 microgramos diarios. Su médico ajustará la dosis de Prialt, dependiendo de la intensidad del dolor añadiendo como máximo 2,4 microgramos/día. La dosis máxima es de 21,6 microgramos/día. Al principio del tratamiento, posiblemente el médico aumente la dosis cada 1-2 días o más. Si los efectos adversos son demasiado importantes, se puede reducir la dosis o detener la inyección.

Prialt se administra en inyección continua muy lenta en el espacio que rodea la médula espinal (vía intratecal). El medicamento se administrará de forma continua a través de una bomba que se puede implantar en la pared abdominal o bien se puede colocar externamente con un cinturón. Su médico le comentará cuál es la clase de bomba más adecuada para usted y le informará de cuándo es necesario recargar la bomba.

Si cree que todavía tiene demasiado dolor a pesar del tratamiento con Prialt, o que los efectos adversos son demasiado importantes, informe a su médico.

Antes de darle Prialt, su médico puede decidir cesar paulatinamente la administración de opiáceos (otros tipos de medicamentos que se utilizan para tratar el dolor) en la médula espinal y reemplazarlos por medicamentos analgésicos alternativos.

Si recibe más Prialt del que debe

Si recibe más cantidad de Prialt de la que su médico pretendía administrar, es posible que experimente signos como confusión, problemas del lenguaje, dificultad para encontrar las palabras, agitación exagerada, mareos, somnolencia exagerada y sensación de malestar. Si experimenta alguno de estos signos, consulte con su médico o con el hospital inmediatamente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Debe informar a su médico inmediatamente si observa los siguientes efectos adversos graves ya que puede necesitar tratamiento médico urgente.

- **Meningitis** (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas): es una inflamación de las membranas que envuelven el encéfalo y la médula espinal normalmente causada por una infección. Los síntomas de la meningitis son dolor de cabeza, rigidez de nuca, rechazo a la luz intensa, fiebre, vómitos, confusión y somnolencia.
- **Convulsiones** (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas): las convulsiones (ataques epilépticos) son movimientos bruscos e incontrolables del cuerpo de una persona. Durante una crisis convulsiva, los músculos de una persona se contraen y relajan repetidamente y la persona puede perder el conocimiento.
- **Pensamientos suicidas o intento de suicidio** (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).
- **Rabdomiólisis** (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas): es la desintegración de las fibras musculares que puede producir daño renal. Los síntomas de la rabdomiólisis son un color anormal de la orina (de color marrón), disminución de la cantidad de orina, debilidad muscular, dolor muscular o dolor muscular a la palpación.
- **Coma** (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas): es un estado de inconsciencia con dificultad para responder o despertarse.

- Reacción anafiláctica (se desconoce a cuántas personas afecta): es una reacción alérgica grave, cuyos síntomas son silbidos repentinos al respirar (sibilancias repentinas), dificultad para respirar, dolor de pecho, hinchazón de los párpados, la cara y los labios, erupción cutánea o picor (especialmente si afecta a todo el cuerpo).

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas)

Confusión, mareos, visión borrosa, dolor de cabeza, movimientos rápidos de los ojos de un lado a otro, pérdida o trastornos de la memoria (despistes), vómitos, náuseas, debilidad general y somnolencia.

Frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Disminución del apetito, ansiedad o empeoramiento de la ansiedad, alucinaciones, dificultad para quedarse dormido o para dormir, agitación, desorientación, depresión o empeoramiento de la depresión, nerviosismo, cambios de humor, trastornos mentales (anomalías del pensamiento, confusión), paranoia, irritabilidad, empeoramiento de la confusión, dificultades para el aprendizaje, la memoria o el pensamiento, ausencia o deterioro de los reflejos, problemas para expresar o comprender palabras, lenguaje titubeante, dificultades con el lenguaje o pérdida de la capacidad para hablar, pereza, alteraciones del equilibrio o la coordinación, sensación de quemazón, aumento de sensaciones anómalas, disminución del nivel de consciencia (no responde o casi inconsciente), sedación, dificultad para concentrarse, problemas con el sentido del olfato, gusto extraño o ausente, agitación, hormigueo, visión doble, trastornos visuales, intolerancia a la luz, acúfenos (zumbidos en los oídos), mareo o sensación de que todo da vueltas, lipotimia o mareo al estar de pie, hipotensión arterial, dificultad para respirar, sequedad de boca, dolor abdominal, aumento de las náuseas, diarrea, estreñimientos, sudación, prurito, debilidad muscular, espasmos musculares, calambres musculares, dolor muscular o articular, dificultad o dolor al orinar, dificultad para iniciar o controlar la micción, sensación de inquietud, caídas, dolor o aumento del dolor, fatiga, sensación de frío, hinchazón de la cara, las piernas o los pies, dolor torácico, alteraciones de la bioquímica sanguínea, deterioro mental y pérdida de peso.

Poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Infección en el torrente sanguíneo, delirios (sensación de confusión mental), trastorno psicótico (pensamientos y percepciones anómalos), trastornos del pensamiento, sueños anómalos, incoherencia (incapacidad de tener sentido), pérdida de consciencia, estupor (no responde/dificultad para despertar), ictus, encefalopatía (trastorno cerebral), agresividad, ritmo cardíaco anormal, dificultad para respirar, indigestión, erupción cutánea, inflamación muscular, dolor de espalda, espasmos musculares, dolor de cuello, fallo renal agudo, determinaciones anormales en el trazado cardíaco (ECG), aumento de la temperatura corporal y dificultad para caminar.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Prialt

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Se ha demostrado estabilidad de uso tanto química como física durante 60 días a 37°C.

Desde el punto de vista microbiológico, una vez diluido el producto se debe pasar a la bomba de perfusión inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación útiles antes del uso son responsabilidad del usuario y habitualmente no deberían ser superiores a 24 horas entre 2°C y 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas.

No utilice este medicamento si observa un cambio de color, turbidez o partículas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Prialt

- El principio activo es ziconotida.
- Un ml de solución contiene 100 microgramos de ziconotida (como acetato).
- Cada vial de 1 ml contiene 100 microgramos; cada vial de 2 ml contiene 200 microgramos; cada vial de 5 ml contiene 500 microgramos.
- Los demás componentes (excipientes) son metionina, cloruro sódico, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico e hidróxido sódico.

Aspecto del producto y contenido del envase

Prialt es una solución para perfusión (perfusión). La solución es transparente e incolora. Prialt se presenta en envases con un solo vial de 1 ml, 2 ml o 5 ml. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización:

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Alemania

Responsable de la fabricación:

HWI development GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

KEOCYT
Tél: +33 (0)1 42 31 07 10
contact@keocyt.com

Hrvatska

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Euromed S.R.L.
Tel: +39 (0)081 241 5204
moreinfo@euromed.it

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Instrucciones de uso y manipulación

Prialt se presenta en solución transparente e incolora, en viales de un solo uso. Antes de la administración, se debe realizar una inspección visual para detectar la presencia de partículas y de cambios de color. No se usará la solución si presenta cambio de color o aspecto turbio, o si se observan restos de partículas.

Para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Si es necesario diluir el producto, la dilución de Prialt se debe realizar antes de su uso y de forma aséptica con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) sin conservantes. La concentración de la solución utilizada en la bomba de perfusión no debe ser inferior a 5 µg/ml de ziconotida en una bomba externa y a 25 µg/ml en una interna.

Durante la preparación y manipulación de la solución para perfusión y el llenado de la bomba, deberán utilizarse procedimientos de asepsia rigurosa. El paciente y el personal sanitario deben estar familiarizados con la manipulación de los sistemas de perfusión externos o internos y conocer la necesidad de evitar las infecciones.

Se deben seguir las instrucciones específicas para el uso de las bombas proporcionadas por los fabricantes.

Se ha demostrado que Prialt es química y físicamente compatible con la bomba para implantación Synchronmed y la bomba externa CADD-Micro, en las concentraciones señaladas anteriormente. Se ha demostrado la estabilidad útil química y física durante 14 días a 37°C en la bomba Synchronmed cuando la bomba no ha estado en contacto anteriormente con el medicamento. Por tanto, la carga inicial debe ser sustituida al cabo de 14 días.

Prialt fue estable durante 60 días a 37°C en la bomba Synchronmed previamente expuesta al medicamento. Se ha demostrado estabilidad durante 21 días a temperatura ambiente en la bomba CADD-Micro.

Los datos técnicos se facilitan únicamente con fines informativos y no deben limitar la elección de los profesionales sanitarios. Para la administración de ziconotida se deben utilizar bombas con marcado CE equivalentes a Synchronmed y CADD-Micro.

Las bombas utilizadas anteriormente para administrar otros medicamentos se deben lavar tres veces con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) (sin colorantes), antes de proceder a cargarlas con ziconotida. Es preciso reducir al mínimo la cantidad de aire introducido en el reservorio de la bomba o el cartucho, pues el oxígeno puede degradar la ziconotida.

Antes de comenzar el tratamiento, las bombas internas se deben enjuagar tres veces con 2 ml de la solución en concentraciones de 25 µg/ml. La concentración de Prialt en una bomba sin usar puede disminuir debido a la absorción por las superficies del aparato o la dilución por el espacio residual del aparato. Por esta razón, después del uso de Prialt por primera vez, se debe vaciar y cargar de nuevo el reservorio al cabo de 14 días. Posteriormente, la bomba vacía se cargará de nuevo cada 60 días.