

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prialt 25 mikrogramów/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 25 µg zykonytydu (w postaci octanu).

Każda fiolka o objętości 20 ml zawiera 500 µg zykonytydu (w postaci octanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji (wlewu).

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Prialt jest wskazany w leczeniu silnego przewlekłego bólu u dorosłych wymagających znieczulenia dooponowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenia zykonytydem powinni podejmować się wyłącznie lekarze z odpowiednim doświadczeniem w dooponowym podawaniu leków.

Pacjentów należy poddać ocenie neuropsychiatrycznej przed rozpoczęciem, po rozpoczęciu i w trakcie podawania zykonytydu dooponowo, a także natychmiast po wystąpieniu jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych depresji (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.8 i 5.1).

Dawkowanie

Rozpoczęcie podawania dawki

Dawkowanie zykonytydu należy rozpoczynać od dawki *nie większej niż* 2,4 µg/dobę i dostosowywać indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od jego odpowiedzi przeciwbólowej i działań niepożądanych.

Dobieranie (miareczkowanie) dawki

Przy każdym dobieraniu dawki należy ocenić wymagania dotyczące dawkowania i dostosować szybkość wlewu przez pompę zgodnie z wymaganiami, aby uzyskać nowe dawkowanie.

Dawka u pacjenta może być zwiększana o $\leq 2,4$ µg/dobę, do maksymalnej dawki 21,6 µg/dobę. Minimalny odstęp między zwiększaniem dawki wynosi 24 godziny; zalecany odstęp, ze względów bezpieczeństwa, wynosi 48 godzin lub więcej. Maksymalna dawka dobową wynosi 21,6 µg/dobę (0,9 µg/h).

Mediana dawki u pacjentów reagujących na leczenie wynosi około 6,0 µg/dobę, a u około 75% pacjentów, u których występowała odpowiedź na leczenie w badaniach klinicznych z grupą kontrolną

otrzymującą placebo wystarczające były dawki $\leq 9,6$ $\mu\text{g}/\text{dobę}$. Jednak aby ograniczyć częstość występowania poważnych reakcji niepożądanych, zgłoszenia z praktyki klinicznej wskazują, że u pacjentów reagujących na leczenie, może wystarczać mniejsza dawka dobową, wynosząca około 3,0-4,5 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ lub mniejsza.

Dawkę zykonytydu podawanego dooponowo należy dostosowywać w zależności od nasilenia bólu pacjenta, jego odpowiedzi na terapię oraz występowania działań niepożądanych.

Ogólne leczenie działań niepożądanych

W razie konieczności dawkę można dowolnie zmniejszyć (włącznie ze wstrzymaniem wlewów), aby opanować reakcje niepożądane.

Reguła dotycząca zaprzestania podawania leku

Leczenie należy przerwać w przypadku braku skuteczności lub niewystarczającej skuteczności, definiowanej jako zmniejszenie bólu o mniej niż 20% przy maksymalnej tolerowanej dawce. Stosunek korzyści do ryzyka powinien być zawsze indywidualnie oceniany przez lekarza.

Zaburzenia czynności nerek

Nie prowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Podczas podawania zykonytydu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek należy zachować szczególną ostrożność.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie prowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Podczas podawania zykonytydu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby należy zachować szczególną ostrożność.

Pacjenci w podeszłym wieku ≥ 65 lat

U osób w podeszłym wieku dobieranie dawki nie jest wymagane. Należy jednak wziąć pod uwagę, że niewydolność nerek i (lub) wątroby występuje częściej u pacjentów w wieku ≥ 65 lat.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności zykonytydu u dzieci w wieku od 0 do 18 lat.

Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie dooponowe

Zykonytyd należy podawać we wlewie ciągłym przez cewnik dooponowy z użyciem zewnętrznej lub wszczepionej wewnętrznie mechanicznej pompy infuzyjnej, pozwalającej na doprowadzenie dokładnej objętości roztworu infuzyjnego. Zważywszy, że ryzyko zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wtórnego do dłuższego cewnikowania przestrzeni wewnątrzoponowej jest większe w przypadku stosowania systemu infuzyjnego z cewnikiem zewnętrznym, zaleca się stosowanie systemów wewnętrznych do podawania zykonytydu przez dłuższy okres (patrz punkt 4.4). Zewnętrzny system cewnikowy powinien być stosowany tylko w przypadku braku możliwości zastosowania cewnika wewnętrznego.

Jeśli wymagane jest podanie małych dawek zykonytydu, na przykład w początkowej fazie dostosowywania dawki, zykonytyd należy przed użyciem rozcieńczyć roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do iniekcji niezawierającym środków konserwujących.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie w połączeniu z chemioterapią dooponową (patrz punkt 4.5).

Psychoza po zastosowaniu zykonytydu w wywiadzie.

Próby samobójcze lub myśli samobójcze w wywiadzie po zastosowaniu zykonytydu (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

Zakażenie w miejscu wkłucia do mikrowlewu, niekontrolowana skaza krwotoczna oraz niedrożność kanału kręgowego, która zaburza krążenie płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentów należy poddać ocenie neuropsychiatrycznej przed rozpoczęciem, po rozpoczęciu i w trakcie podawania zykonytydu dooponowo oraz natychmiast po wystąpieniu jakichkolwiek objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.8 i 5.1).

Opiekunowie powinni niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpią objawy zdarzenia niepożądanego potencjalnie zagrażającego życiu.

Długotrwałe stosowanie

Chociaż zykonytyd był testowany w długoterminowych, otwartych badaniach klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, nie zostały przeprowadzone badania kontrolowane trwające dłużej niż 3 tygodnie (patrz punkt 5.1). Możliwe późne miejscowe działania uszkadzające rdzeń kręgowy nie zostały wykluczone i dane niekliniczne dotyczące tego zdarzenia są ograniczone (patrz punkt 5.3). Z tego powodu należy zachować ostrożność w trakcie długotrwałego stosowania leku.

Ryzyko zakażenia

Podawanie produktów leczniczych drogą dooponową niesie ze sobą ryzyko potencjalnie poważnych zakażeń, takich jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, które mogą stanowić zagrożenie dla życia. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane wprowadzeniem mikroorganizmów podczas stosowania cewnika lub przypadkowym skażeniem układu infuzyjnego stanowi powikłanie podawania produktów leczniczych dooponowo, szczególnie w trakcie używania systemów zewnętrznych.

Pacjenci i lekarze muszą zwrócić uwagę na typowe objawy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Optymalne umiejscowienie końcówki cewnika w kanale kręgowym nie zostało określone. Niższe umieszczenie końcówki cewnika, np. na poziomie lędźwiowym, może zmniejszyć częstość występowania niepożądanych działań neurologicznych związanych z podawaniem zykonytydu. Z tego powodu należy dokładnie rozważyć umiejscowienie końcówki cewnika, aby umożliwić odpowiedni dostęp do nocyceptywnych ośrodków rdzenia kręgowego, minimalizując jednocześnie stężenia produktu leczniczego na poziomie mózgu.

Jedynie niewielka grupa pacjentów otrzymywała chemioterapię ogólnoustrojową i zykonytyd dooponowo. Podczas podawania zykonytydu pacjentom poddawanych chemioterapii ogólnoustrojowej należy zachować szczególną ostrożność (patrz punkt 4.5).

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej, które zwykle następuje bezobjawowo, jest częste wśród pacjentów otrzymujących zykonytyd dooponowo. Postępujący wzrost aktywności kinazy kreatynowej

jest rzadki. Zaleca się jednak monitorowanie aktywności kinazy kreatynowej. W przypadku postępującego zwiększenia jej aktywności lub klinicznie istotnego zwiększenia jej aktywności z towarzyszącymi cechami klinicznymi miopatii lub rabdomiolizy, należy rozważyć odstawienie zykonytydu.

Reakcje nadwrażliwości

W trakcie badań klinicznych nie zaobserwowano reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji, a immunogenność zykonytydu podawanego drogą dooponową wydaje się być mała. Nie można jednak wykluczyć potencjalnego ryzyka wystąpienia silnych reakcji alergicznych i rejestrowano poprzez spontaniczne zgłoszenia przypadki wystąpienia anafilaksji.

Niepożądane reakcje neuropsychiatryczne i w zakresie funkcji poznawczych

U pacjentów leczonych zykonytydem częste są niepożądane reakcje neuropsychiatryczne i w zakresie funkcji poznawczych, w szczególności splątanie. Upośledzenie czynności poznawczych występuje zwykle po kilku tygodniach leczenia. U pacjentów leczonych zykonytydem odnotowano epizody ostrych zaburzeń psychiatrycznych, takich jak omamy, reakcje paranoidalne, wrogość, agresja, majaczenie, psychoza i reakcje maniakalne. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych upośledzenia czynności poznawczych lub neuropsychiatrycznych reakcji niepożądanych należy zmniejszyć dawkę zykonytydu lub odstawić lek, niemniej konieczne jest również rozważenie innych czynników, które mogą przyczyniać się do występowania takich objawów. Skutki stosowania zykonytydu dotyczące czynności poznawczych zwykle przemijają w ciągu 1-4 tygodni po odstawieniu produktu leczniczego, ale w niektórych przypadkach mogą się utrzymywać. Zaleca się, aby pacjenci przed rozpoczęciem i po zakończeniu leczenia zykonytydem podawanym dooponowo poddawani byli ocenie neuropsychiatrycznej.

U pacjentów z silnym przewlekłym bólem odnotowuje się wyższe wskaźniki samobójstw i prób samobójczych niż w ogólnej populacji. Zykonytyd może wywołać lub zaostrzyć depresję niosącą ze sobą ryzyko samobójstwa u podatnych pacjentów. Wiadomo, że pacjenci, u których przed rozpoczęciem leczenia wystąpiły zdarzenia związane z samobójstwem, są narażeni na większe ryzyko myśli lub zachowań samobójczych i powinni być uważnie monitorowani w trakcie leczenia. Pacjentom (i ich opiekunom) należy doradzić, aby w przypadku wystąpienia myśli lub zachowań samobójczych zwrócili się o pomoc do lekarza. Pacjentom, u których w wywiadzie wystąpiły próby samobójcze po podaniu zykonytydu, nie należy ponownie podawać zykonytydu. Zykonytyd jest przeciwwskazany u pacjentów, u których w wywiadzie wystąpiły próby samobójcze lub myśli samobójcze związane ze stosowaniem zykonytydu (punkt 4.3).

Hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

U pacjentów otrzymujących zykonytyd stwierdzano zmniejszenia poziomu świadomości. Pacjent zwykle pozostaje świadomy i nie następuje zahamowanie oddychania. Epizod może samoczynnie się ograniczyć, ale zykonytyd należy odstawić do chwili ustąpienia objawów. Ponowne wprowadzenie zykonytydu nie jest zalecane u tych pacjentów. Należy również rozważyć odstawienie jednocześnie stosowanych produktów leczniczych działających hamująco na OUN, gdyż mogą one przyczyniać się do obniżenia poziomu pobudzenia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono konkretnych badań klinicznych interakcji zykonytydu z innymi produktami leczniczymi. Niemniej małe stężenia zykonytydu w osoczu krwi, metabolizm przez obecne w organizmie peptydazy i względnie małe wiązanie przez białka osocza krwi (patrz punkt 5.2) powodują, że interakcje o podłożu metabolicznym lub interakcje z wyparciem z białek osocza między zykonytydem i innymi produktami leczniczymi są mało prawdopodobne.

Nie są dostępne żadne dane kliniczne dotyczące interakcji między lekami w chemioterapii dooponowej a zykonytydem podawanym dooponowo. Zykonytyd jest przeciwwskazany w połączeniu z chemioterapią dooponową (patrz punkt 4.3).

Jedynie niewielka grupa pacjentów otrzymywała chemioterapię ogólnoustrojową i zykonytyd dooponowo. Podczas podawania zykonytydu pacjentom poddawanym chemioterapii ogólnoustrojowej należy zachować szczególną ostrożność (patrz punkt 4.4).

Nie należy spodziewać się, aby produkty lecznicze wpływające na swoiste peptydazy/proteazy oddziaływały na stężenie zykonytydu w osoczu krwi. W oparciu o bardzo ograniczone badania kliniczne, zarówno inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (benazepryl, lizynopryl i moeksypryl), jak i inhibitory proteazy HIV (rytonawir, sakwinawir, indynawir), nie miały wyraźnego wpływu na stężenie zykonytydu w osoczu krwi.

Zykonytyd nie wchodzi w interakcje z receptorami opioidowymi. W przypadku podjęcia decyzji o odstawieniu opioidów w trakcie leczenia zykonytydem, odstawienie opioidów powinno nastąpić stopniowo. U pacjentów, u których odstawiane są opioidy podawane dooponowo, dawkę wlewu opioidów podawaną dooponowo należy stopniowo zmniejszać w okresie kilku tygodni i zastąpić równoważną farmakologicznie dawką opioidów doustnych. Dodanie zykonytydu podawanego dooponowo do stabilnych dawek morfiny podawanej dooponowo (patrz punkt 5.1) jest możliwe, ale wymaga szczególnej uwagi, gdyż mimo zastosowania małej dawki zykonytydu w badaniu 202 zaobserwowano wysoki wskaźnik neuropsychiatrycznych reakcji niepożądanych (splątanie, zaburzenia procesów myślowych, reakcje paranoidalne i omamy oraz nieprawidłowy chód), z których niektóre były poważne. Po dodaniu zykonytydu podawanego dooponowo do morfiny podawanej dooponowo zaobserwowano również wymioty i jadłowstręt psychiczny oraz obrzęk obwodowy. Dodanie morfiny podawanej dooponowo do stabilnych dawek zykonytydu podawanego dooponowo jest lepiej tolerowane (zgłaszano świąd) (patrz punkt 5.1).

Zaobserwowano częstsze występowanie senności podczas jednoczesnego stosowania zykonytydu z podawanymi systemowo baklofenem, klonidyną, bupiwakainą lub propofolem i w związku z tym nie zaleca się ich równoczesnego stosowania.

Nie są dostępne żadne dane dotyczące jednoczesnego stosowania częściowych agonistów opioidów (np. buprenorfiny) z zykonytydem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania zykonytydu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Zykonytyd nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy zykonytyd/metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Prialt, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie przeprowadzono badań u ludzi mających na celu ocenę wpływu zykonytydu na płodność. W badaniu przeprowadzonym na szczurach dotyczącym wpływu na płodność u samic i samców nie zaobserwowano wpływu na płodność samców, podczas gdy u samic zaobserwowano redukcję ciała żółtego, miejsc implantacji oraz liczby żywych zarodków (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Prialt wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Zykonytyd może wywoływać splątanie, senność i inne neurologiczne reakcje niepożądane, dlatego pacjentom należy poradzić, aby nie prowadzili pojazdów mechanicznych ani nie obsługiwali urządzeń mechanicznych w ruchu w razie wystąpienia takich objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo zykonytydu podawanego w ciągłym wlewie dooponowym poddano ocenie w grupie ponad 1400 pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych bólu ostrego i przewlekłego. Okres leczenia wahał się od jednogodzinnego szybkiego wlewu do ciągłego stosowania leku przez ponad 6 lat. Mediana czasu narażenia na lek wyniosła 43 dni. Wskaźnik dawki wlewu mieścił się w granicach 0,03-912 µg na dobę, z medianą dawki końcowej wynoszącą 7,2 µg na dobę.

W badaniach klinicznych u 88% pacjentów wystąpiły reakcje niepożądane. Do najczęstszych reakcji niepożądanych w długofalowych badaniach klinicznych należały: zawroty głowy (42%), nudności (30%), oczopląs (23%), stan splątania (25%), zaburzenia chodu (16%), zaburzenia pamięci (13%), niewyraźne widzenie (14%), bóle głowy (12%), osłabienie (13%), wymioty (11%) i senność (10%). Większość reakcji niepożądanych na lek miała przebieg lekki do umiarkowanego i z czasem ustępowała.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Jeżeli nie wskazano inaczej, w tabeli wykazano częstość występowania reakcji niepożądanych w badaniach klinicznych dotyczących dooponowego podawania zykonytydu (krótko- i długotrwanie). W każdej grupie częstości działania niepożądane zostały uporządkowane zgodnie ze zmniejszającą się częstością.

Bardzo częste ($\geq 1/10$)

Częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1000$)

Bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$).

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			posocznica, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	
Zaburzenia układu immunologicznego				anafilaksja ^a
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		utrata apetytu, jadłowstręt		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	stan splątania	lęk, omamy słuchowe, bezsenność, pobudzenie, dezorientacja, omamy, omamy wzrokowe, depresja, paranoja, drażliwość, nasilenie depresji, nerwowość, zmienność zachowań, zmiany stanu psychicznego, nasilenie lęków, nasilenie stanu splątania	majaczenie, zaburzenia psychotyczne, myśli samobójcze, próba samobójcza, zahamowanie myślenia, niezwykle sny, agresja	
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, oczopląs, zaburzenia pamięci, bóle głowy, senność	dyzartria, amnezja, zaburzenia smaku, drżenie, zaburzenia równowagi, ataksja, afazja, uczucie pieczenia, uspokojenie polekowe, parestezja, niedoczulica, zaburzenia uwagi, zaburzenia mowy, arefleksja, zaburzenia koordynacji, zawroty głowy przy zmianie pozycji, zaburzenia czynności poznawczych, przeczulica dotykowa, obniżenie odruchów, brak smaku, obniżony poziom świadomości, zaburzenia czucia dotyku, węch opaczny, upośledzenie umysłowe	niespójność, utrata świadomości, śpiączka, stupor, drgawki, udar naczyniowy mózgu, encefalopatia	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia oka	niewyraźne widzenie	widzenie podwójne, zaburzenia widzenia, światłowstręt		
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy, szumy uszne		
Zaburzenia serca			migotanie przedsionków	
Zaburzenia naczyniowe		hipotonia ortostatyczna, niedociśnienie		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność	niewydolność oddechowa	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty	biegunka, suchość ust, zaparcie, nasilenie nudności, ból w górnej części brzucha	niestrawność	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, nasilone pocenie się	wysypka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból kończyn, bóle mięśni, skurcze mięśni, kurcze mięśni, osłabienie mięśni, bóle stawów, obrzęki obwodowe	rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza), zapalenie mięśni, ból pleców, drganie mięśni, ból karku	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zatrzymanie moczu, trudności w oddawaniu moczu, dyzuria, nietrzymanie moczu	ostra niewydolność nerek	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zaburzenia chodu, osłabienie	zmęczenie, gorączka, letarg, obrzęk obwodowy, zeszywnienie mięśni, upadek, ból klatki piersiowej, wrażenie chłodu, ból, chwiejność, nasilenie się bólu	trudności podczas chodzenia	
Badania diagnostyczne		zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, zmniejszenie masy ciała	nieprawidłowości w elektrokardiogramie, zwiększenie aktywności aminotransferazy	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
			asparaginianowe j i izoenzymu MM kinazy kreatynowej we krwi, podwyższona temperatura ciała	

^a. Dane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Podawanie produktów leczniczych drogą dooponową niesie ze sobą ryzyko potencjalnie ciężkich zakażeń, takich jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, które mogą stanowić zagrożenie życia. Pacjenci i lekarze powinni zwrócić uwagę na typowe objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (patrz punkt 4.4).

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej zwykle przebiegało bezobjawowo. Zaleca się monitorowanie aktywności kinazy kreatynowej. W przypadku postępującego zwiększenia jej aktywności lub klinicznie istotnego zwiększenia jej aktywności z towarzyszącymi objawami klinicznymi miopatii lub rabdomiolizy, należy rozważyć przerwanie podawania zykonytydu (patrz punkt 4.4).

Reakcje niepożądane ze strony OUN

U pacjentów leczonych zykonytydem często występują reakcje niepożądane dotyczące funkcji poznawczych oraz o charakterze neuropsychiatrycznym. Zaburzenia czynności poznawczych występuje zwykle po kilku tygodniach leczenia. U pacjentów leczonych zykonytydem odnotowano epizody ostrych zaburzeń psychiatrycznych, takich jak omamy, reakcje paranoidalne, wrogość, agresja, majaczenie, psychoza i reakcje maniakalne. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych zaburzeń czynności poznawczych lub neuropsychiatrycznych reakcji niepożądanych należy zmniejszyć dawkę zykonytydu lub przerwać jego podawanie. Należy rozważyć istnienie innych czynników, które mogą przyczyniać się do występowania takich objawów. Skutki stosowania zykonytydu w zakresie zaburzeń czynności poznawczych zwykle przemijają w ciągu 1-4 tygodni po zakończeniu podawania produktu leczniczego, ale w niektórych przypadkach mogą się utrzymywać.

Dostępne dane nie wykluczają zwiększonego ryzyka samobójstwa podczas stosowania zykonytydu. Produkt Prialta jest przeciwwskazany u pacjentów, u których w wywiadzie występowały próby samobójcze lub myśli samobójcze po zastosowaniu zykonytydu (punkt 4.3). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem i po rozpoczęciu leczenia zykonytydem podawanym dooponowo pacjenci byli poddawani ocenie neuropsychiatrycznej (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Przeprowadzono badania, w których zdrowi ochotnicy płci męskiej otrzymywali we wlewie dożylnym zykonytyd w dawkach do 70 000 µg na dobę, czyli 3200-krotnie większych niż zalecana dobową dawkę we wlewie dooponowym. U prawie wszystkich uczestników badań, którzy otrzymali duże dożylne dawki zykonytydu, zaobserwowano hipotonię ortostatyczną.

Maksymalna zalecana dawka dooponowa wynosi 21,6 µg na dobę. Maksymalna docelowa dawka dooponowa zykonytydu w badaniach klinicznych wynosiła 912 µg na dobę po okresie zwiększania jej przez 7 dni.

Objawy

W jednym badaniu klinicznym pacjent z chorobą nowotworową otrzymał przypadkowo zbyt dużą dawkę zykonytydu dooponowo 744 µg w okresie 24 godzin (31 µg/h), leczenie wznowiono właściwą docelową dawką po zarejestrowaniu redukcji intensywności bólu na wizualnej skali analogowej natężenia bólu (ang. VASPI – Visual Analog Scale of Pain Intensity) z 82 do 2,5 mm. U niektórych pacjentów otrzymujących dooponowo dawki większe niż maksymalna zalecana dawka, zaobserwowano zaostrzenie objawów farmakologicznych, np. ataksję, oczopląs, zawroty głowy, stupor, zmniejszenie stopnia świadomości, skurcze mięśni, stan splątania, uspokojenie polekowe, niedociśnienie, afazję, zaburzenia mowy, nudności i wymioty. Nie zaobserwowano żadnych objawów depresji oddechowej. U większości pacjentów objętych obserwacją objawy ustąpiły w ciągu 24 godzin od odstawienia produktu leczniczego.

Sposób leczenia

U pacjentów, którzy otrzymają zbyt dużą dawkę, należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące czynności życiowe do chwili ustąpienia zaostrzenia skutków farmakologicznych produktu leczniczego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe; inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, kod ATC: N02BG08

Mechanizm działania

Zykonytyd jest syntetycznym analogiem ω-konopeptydu, MVIIA, obecnym w jadzie ślimaka morskiego z gatunku *Conus magus*. Jest to bloker kanału wapniowego typu N (NCCB). Blokery NCC regulują uwalnianie neurotransmiterów w specyficznych populacjach neuronów odpowiedzialnych za przetwarzanie bólu przez rdzeń kręgowy. Wiążąc się z blokerami NCC neuronów zykonytyd hamuje, zależny od napięcia przepływ jonów wapnia do głównych nocycetywnych neuronów aferentnych kończących się w powierzchniowych warstwach rogu tylnego rdzenia kręgowego. To z kolei powoduje hamowanie uwalniania neurotransmiterów (w tym substancji P), a tym samym przekazywania sygnałów bólu przez rdzeń kręgowy.

Działanie farmakodynamiczne

Choć zaobserwowano statystycznie istotne zależności i konkretną korelację między narażeniem płynu mózgowo-rdzeniowego (AUC, C_{max}) na lek i klinicznymi wskaźnikami odpowiedzi po 1 godzinie od podania leku dooponowo, jak dotąd nie określono ściśle zdefiniowanych zależności między dawką, stężeniem leku i odpowiedzią. Wielu pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź, uzyskuje prawie maksymalne znieczulenie w ciągu kilku godzin od podania właściwej dawki. Niemniej u niektórych pacjentów maksymalne działanie może wystąpić z opóźnieniem. Uwzględniając wystąpienie działania przeciwbólowego i reakcji niepożądanych w podobnych dawkach, minimalny zalecany odstęp między kolejnymi zwiększeniami dawki wynosi 24 godziny; zalecany odstęp, ze względów bezpieczeństwa, wynosi 48 godzin lub więcej. W razie konieczności dawkę można dowolnie zmniejszyć (w tym wstrzymać wlew), aby opanować reakcje niepożądane.

Wydaje się, że reakcje niepożądane w układzie nerwowym, szczególnie zawroty głowy, nudności i zaburzenia chodu, są skorelowane z narażeniem ośrodkowego układu nerwowego, choć nie stwierdzono jednoznacznej zależności.

W trakcie wlewu dooponowego występuje małe narażenie osocza na lek z powodu małych zalecanych dawek wlewu dooponowego i względnie szybkiego klirensu osoczkowego (patrz punkt 5.2). Z tego względu skutki farmakologiczne związane z narażeniem ogólnoustrojowym powinny być minimalne.

Mediana dawki w przypadku odpowiedzi organizmu w badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo wynosi około 6,0 $\mu\text{g}/\text{dobę}$, a około 75% pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź w badaniach klinicznych, wymagało dawki $\leq 9,6 \mu\text{g}/\text{dobę}$. Jednak aby ograniczyć częstość występowania poważnych reakcji niepożądanych, zgłoszenia z praktyki klinicznej wskazują, że u pacjentów, u których występuje odpowiedź na leczenie, może być konieczne zastosowanie mniejszej dawki dobowej, wynoszącej około 3,0–4,5 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ lub mniejszej.

Aby ograniczyć częstość występowania poważnych reakcji niepożądanych, zaleca się stosowanie małej dawki początkowej i zachowanie odstępów w powolnym dostosowywaniu dawki, zawsze z uwzględnieniem wąskiego okna terapeutycznego. Zalecana dawka maksymalna wynosi 21,6 $\mu\text{g}/\text{dobę}$.

W badaniach klinicznych zaobserwowano jednak, że pacjenci, którzy tolerują dawki 21,6 μg na dobę, po powolnym dostosowywaniu dawki w okresie 3–4 tygodni, na ogół tolerują dawki do 48,0 μg na dobę.

Nie ma dowodów przemawiających za rozwijaniem się u pacjentów tolerancji farmakologicznej na zykonytyd. Jednakże, ze względu na ograniczone dane, nie można wykluczyć rozwoju tolerancji. Jeśli ciągle zwiększa się konieczna dawka zykonytydu, a nie obserwuje się żadnej korzyści ani nasilania się objawów niepożądanych, należy rozważyć kontrolę drożności cewnika dooponowego.

Alternatywne sposoby dawkowania, w tym rozpoczęcie dawkowania od mniejszych dawek zykonytydu oraz szybkiego wlewu, oceniano w ograniczonej liczbie dostępnych w literaturze badań.

Badania dotyczące szybkiego wlewu wskazują, że dawkowanie w szybkim wlewie może być przydatne w identyfikacji pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść z długotrwałego leczenia zykonytydem, jednak podawanie bolusa może spowodować wystąpienie większej liczby reakcji niepożądanych niż w przypadku podania we wlewie ciągłym. Badania te wskazują na możliwe alternatywne metody podania zykonytydu, jednak ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów wyniki tych badań są nierozstrzygające i obecne dane są niewystarczające, aby możliwe było jednoznaczne zalecenie alternatywnych schematów dawkowania.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono trzy badania kontrolowane placebo z zykonytydem podawanym dooponowo.

W dwóch badaniach krótkoterminowych, badanie nr 95-001 (ból nowotworowy) i badanie nr 96-002 (ból nienowotworowy), przeprowadzonych w grupie 366 pacjentów, wykazano skuteczność zykonytydu podawanego dooponowo w leczeniu ciężkiego bólu, określoną na podstawie zmiany procentowej w wizualnej skali analogowej natężenia bólu (VASPI), która stanowiła pierwszorzędkowy

środek oceny skuteczności leczenia. Były to badania krótkoterminowe, trwające odpowiednio 5 i 6 dni, w których dawki leku zwiększano szybciej i stosowano większe dawki niż zalecane w punkcie 4.2.

Wyniki skuteczności leczenia z badania 95-001 (ból nowotworowy i ból nienowotworowy; Staats i wsp., 2004)

Parametr	Początkowy przydział do leczenia		Wartość p
	Zykonotyld (n = 71)	Placebo (n = 40)	
Średni wynik na skali VASPI na wizycie początkowej w mm (SD)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	–
Średni wynik na skali VASPI na koniec okresu dostosowywania dawki w mm (SD)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	–
Wyrażona w % poprawa wyniku na skali VASPI na koniec okresu dostosowywania dawki w mm (SD)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź ^a (%)	34 (47,9%)	7 (17,5%)	0,001
Dawka początkowa zykonotydu	9,6 µg/dobę (0,4 µg/h)		
Częstość dostosowywania dawki	co 12 godz.		
Zmodyfikowana ^b dawka początkowa	2,4 µg/dobę (0,1 µg/h) lub mniejsza		
Zmodyfikowana ^b częstość dobierania dawki	co 24 godz. do maks. dawki lub wystąpienia działania przeciwbólowego		
Dawka na koniec okresu dostosowywania dawki (µg/h)			
	Średnia	0,91	
	Mediana	0,60	
	Zakres	0,074–9,36	

^a Pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź, zdefiniowano jako: 1) z $\geq 30\%$ spadkiem wyniku na skali VASPI w porównaniu z wartością początkową, 2) ze stabilną lub zmniejszoną dawką jednocześnie stosowanych opioidowych leków przeciwbólowych oraz 3) bez zmiany rodzaju stosowanego opioidu od wstępnego wlewu, jeśli otrzymywali opioidy.

^b Zmiany w protokole w celu poprawy tolerancji były konieczne po wystąpieniu dużej liczby neurologicznych działań niepożądanych, którym towarzyszył wysoki odsetek przerwania leczenia. Działania niepożądane były odwracalne, a ich częstość występowania zmniejszała się wraz ze zmniejszeniem dawki początkowej i zmniejszeniem częstości dobierania dawki.

Czas trwania badania: pięć dni

SD – odchylenie standardowe.

Wyniki skuteczności leczenia z badania 96-002 (ból nienowotworowy; Wallace i wsp., 2006).

Parametr	Początkowy przydział do leczenia		Wartość p
	Zykonotyld (n = 169) ^b	Placebo (n = 86)	
Średni wynik na skali VASPI na wizycie początkowej w mm (SD)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	–
Średni wynik na skali VASPI na koniec okresu dostosowywania dawki w mm (SD)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	–
Wyrażona w % poprawa wyniku na skali VASPI na koniec okresu	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001

dostosowywania dawki w mm (SD)			
Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź ^a (%)	57 (33,7%)	11 (12,8%)	< 0,001
Dawka początkowa zykonytydu	9,6 µg/dobę (0,4 µg/h)		
Częstość dobierania dawki	co 24 godz. do wystąpienia działania przeciwbólowego, maks. dawki lub wystąpienia działania niepożądanego		
Czas dobierania dawki (h) i dawka (µg/h)	0-24 0,4 24-48 0,9 48-72 1,8 72-96 3,4 96-120 5,3 120-144 7,0		
Skorygowana ^c dawka początkowa	2,4 µg/dobę (0,1 µg/h)		
Skorygowana ^c częstość dobierania dawki	co 24 godz. do maks. dawki lub wystąpienia działania przeciwbólowego		
Skorygowany ^c czas dobierania dawki (h) i dawka (µg/h)	0-24 0,1 24-48 0,2 48-72 0,3 72-96 0,6 96-120 1,2 120-144 2,4		
Dawka na koniec okresu dostosowywania dawki (µg/h)			
Średnia	1,02		
Mediana	0,50		
Zakres	0,019 – 9,60		

^a Pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź, zdefiniowano jako: 1) z $\geq 30\%$ spadkiem wyniku na skali VASPI w porównaniu z wartością początkową, 2) ze stabilną lub zmniejszoną dawką jednocześnie stosowanych opioidowych leków przeciwbólowych oraz 3) bez zmiany rodzaju stosowanego opioidu od wstępnego wlewu, jeśli otrzymywali opioidy.

^b 164 pacjentów określiło wyniki na skali VASPI dla zykonytydu pod koniec okresu dostosowywania dawki.

^c Poprawki protokołu w celu poprawy tolerancji były konieczne ze względu na wystąpienie działań niepożądanych po podaniu dużych dawek.

Czas trwania badania: sześć dni, z dalszym ambulatoryjnym 5-dniowym leczeniem podtrzymującym u osób, u których wystąpiła odpowiedź na zykonytyd
SD – odchylenie standardowe.

Przyczyny bólu w badaniu nr 95-001 (ból nowotworowy) i w badaniu nr 96-002 (ból nienowotworowy) były zróżnicowane. Były to ból kostny (n = 38), spowodowany głównie obecnością przerzutów nowotworowych do kości (n = 34), mielopatia (n = 38), z czego połowę stanowiła grupa po urazie rdzenia kręgowego z porażeniem (n = 19), neuropatia (n = 79), choroba korzeni nerwów rdzeniowych (n = 24), ból rdzeniowy (n = 91), głównie po nieskutecznej operacji kręgosłupa (n = 82) i inne przyczyny (n = 82). Niektórzy pacjenci mieli więcej niż jedną przyczynę bólu. Skuteczność zykonytydu podawanego dooponowo była widoczna we wszystkich grupach.

W badaniu nr 301 (n = 220), które trwało dłużej (21 dni), zastosowano ostrożniejsze zwiększanie dawki i mniejsze dawki zykonytydu. Do badania tego włączono populację pacjentów najbardziej oporną na leczenie w porównaniu do populacji z wszystkich trzech badań. Leczenie dooponowe, kombinacją leków przeciwbólowych, było nieskuteczne u wszystkich pacjentów z badania nr 301 i 97% pacjentów było, w opinii lekarza prowadzącego, opornych na aktualnie dostępne leczenie. W większości przyczyną bólu był ból rdzeniowy (n = 134), zwłaszcza po nieskutecznej operacji kręgosłupa (n = 110), mniejsza część miała neuropatię (n = 36). Ból nowotworowy występował tylko u pięciu osób. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła zmiana procentowa w punktacji VASPI. Skuteczność zykonytydu podawanego dooponowo oceniana w badaniu nr 301 była mniejsza niż w poprzednich dwóch badaniach krótkoterminowych. Mniejsze były także częstość i nasilenie objawów niepożądanych, głównie w wyniku zastosowania mniejszej dawki początkowej, wynoszącej 2,4 µg/dobę (0,1 µg/h). Dostosowywanie dawki było dozwolone po upływie co najmniej 24 godzin, a zwiększanie dawki ograniczono do 1,2–2,4 µg/dobę.

Wyniki skuteczności leczenia z badania 301 (ból oporny; Rauck i wsp., 2006)

Parametr	Początkowy przydział do leczenia		Wartość p
	Zykonytyd (n = 112)	Placebo (n = 108)	
Średni wynik na skali VASPI na wizycie początkowej w mm (SD)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Średni wynik na skali VASPI na koniec okresu dostosowywania dawki w mm (SD)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	-
Wyrażona w % poprawa wyniku na skali VASPI na koniec okresu dostosowywania dawki w mm (SD)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Dawka początkowa zykonytydu	2,4 µg/dobę (0,1 µg/h)		
Częstość dobierania dawki	min. 24 godz.		
Dawka dobierana	ograniczona do 1,2–2,4 µg/dobę (0,05–0,10 µg/h)		
Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź ^a (%)	18 (16,1%)	13 (12,0%)	0,390
Dawka na koniec okresu dostosowywania dawki (µg/h)			
Średnia	0,29		
Mediana	0,25		
Zakres	0,0 – 0,80		

^a Pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź, zdefiniowano jako: z $\geq 30\%$ spadkiem wyniku na skali VASPI w porównaniu z wartością początkową.

Czas trwania badania: 21 dni

SD – odchylenie standardowe.

Doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu

Od czasu dopuszczenia do obrotu opublikowano dane z rzeczywistych badań dotyczących długotrwałego leczenia bólu za pomocą monoterapii zykonytydem u <100 pacjentów. U pacjentów, u

których wystąpiła odpowiedź na początkowe próby (około 50% pacjentów), bezpieczne i skuteczne stosowanie zykonytydu w małej dawce początkowej, mała dawka dobierania i rzadsze odstępstwa w dobieraniu dawki powodowały złagodzenie bólu z lepszym profilem bezpieczeństwa niż w przypadku stosowania dużej dawki początkowej i szybkiego dobierania dawki.

Badania leczenia skojarzonego z morfiną podawaną dooponowo

Badania kliniczne 201 i 202 wskazują, że leczenie skojarzone zykonytydem podawanym dooponowo i morfiną podawaną dooponowo może skutecznie ograniczać ból i zmniejszać użycie opioidów ogólnoustrojowych w okresie leczenia podtrzymującego u pacjentów, u których ból był niedostatecznie kontrolowany przez maksymalną tolerowaną dawkę samego zykonytydu podawanego dooponowo (mediana 8,7 µg/dobę, średnia 25,7 µg/dobę – badanie 201) lub samą morfinę podawaną dooponowo (badanie 202). Po dodaniu zykonytydu podawanego dooponowo do stabilnych dawek morfiny podawanej dooponowo, podobnie jak w przypadku rozpoczynania monoterapii zykonytydem podawanym dooponowo, mogą wystąpić psychotyczne objawy niepożądane (np. omamy, reakcje paranoidalne) lub konieczność odstawienia leku z powodu nasilonych objawów niepożądanych (patrz punkt 4.5).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne zykonytydu w płynie mózgowo-rdzeniowym zbadano po jednogodzinnych wlewach dooponowych 1 – 10 µg zykonytydu u pacjentów z przewlekłym bólem. Zbadano również właściwości farmakokinetyczne w osoczu krwi po podaniu dawek dożylnie (0,3 - 10 µg/kg/24 h). Dane farmakokinetyczne po podaniu leku dooponowo i dożylnie zestawiono poniżej.

Właściwości farmakokinetyczne zykonytydu w płynie mózgowo-rdzeniowym i osoczu krwi [średnia ± odchylenie standardowe SD (mediana)]

Droga podania	Płyn ustrojowy	Liczba pacjentów	CL (ml/min)	Vd (ml)	t_{1/2} (h)
Dooponowo	Płyn mózgowo-rdzeniowy	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
Dożylnie	Osocze krwi	21	270 ± 44 (260)	30 460 ± 6 366 (29.320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

CL = klirens; Vd = objętość dystrybucji; t_{1/2} = półokres trwania

Wchłanianie

Po jednogodzinnym wlewie dooponowym (1 – 10 µg) zarówno wartości łącznej ekspozycji (AUC; zakres: 83,6 – 608 ng/h/ml), jak i maksymalnej ekspozycji (C_{max}; zakres: 16,4 - 132 ng/ml) były zmienne i zależne od dawki, ale wydawało się, że są jedynie w przybliżeniu proporcjonalne do podanej dawki. Wydaje się, że stężenia w osoczu krwi po podaniu ciągłego (≥ 48 h) wlewu dooponowego (≤ 21,6 µg na dobę) są relatywnie małe i zwykle nieoznaczalne (tzn. 80% próbek osocza pobranych od pacjentów z bólem nie zawierało dającej się oznaczyć ilości produktu leczniczego; < 0,04 ng/ml). Nie zaobserwowano kumulacji zykonytydu w osoczu krwi po długotrwałym podawaniu dooponowym (w okresie do 9 miesięcy).

Dystrybucja

Mediana objętości dystrybucji zykonytydu w płynie mózgowo-rdzeniowym (Vd; 99 ml) znajduje się w zakresie między objętością w płynie mózgowo-rdzeniowym w rdzeniu kręgowym (około 75 ml) a całkowitą objętością płynu mózgowo-rdzeniowego (około 130 ml). Wydaje się, że zykonytyd jest rozprowadzany głównie w płynie mózgowo-rdzeniowym do chwili, gdy przeniknie do krążenia ogólnoustrojowego. Po przeniknięciu do krążenia ogólnoustrojowego, wydaje się, że zykonytyd jest rozprowadzany w szerszym zakresie w oparciu o objętość dystrybucji w osoczu krwi wynoszącą około 30 l i jedynie w około 53% jest wiązany (niespecyficznie) z białkami w osoczu ludzkim.

Metabolizm

Zykonotyld to peptyd składający się z 25 występujących naturalnie aminokwasów lewoskrętnych; nie wydaje się, aby był łatwo metabolizowany w płynie mózgowo-rdzeniowym. Można spodziewać się, że po przeniknięciu do krążenia ogólnoustrojowego zykonotyld jest głównie podatny na rozkład proteolityczny przez różne peptydazy/proteazy obecne w większości narządów (np. w nerkach, wątrobie, płucach, mięśniach) i jest rozkładany na fragmenty peptydowe oraz poszczególne wolne aminokwasy, z których się składa. Można oczekiwać, że powstałe wolne aminokwasy są wychwytywane przez układy nośników komórkowych i podlegają normalnemu metabolizmowi pośredniemu lub są wykorzystywane jako substraty w konstytucyjnych procesach biosyntezy. Z uwagi na szerokie rozpowszechnienie tych peptydaz nie należy spodziewać się, aby zaburzenia czynności wątroby lub nerek wpływały na klirens ustrojowy zykonotydu. Nie dokonano oceny aktywności biologicznej różnych przewidywanych produktów rozkładu proteolitycznego. Jest mało prawdopodobne, aby produkty rozkładu zykonotydu charakteryzowały się znaczącą aktywnością biologiczną, gdyż stwierdzono, że powinowactwo peptydów składających się z peptydowych struktur pętlowych jest wielokrotnie mniejsze wobec wrażliwych na napięcie kanałów wapniowych typu N, niż związku macierzystego (zykonotydu).

Eliminacja

Średni klirens zykonotydu (0,38 ml/min) odpowiada wskaźnikowi tempa wymiany płynu mózgowo-rdzeniowego u dorosłego człowieka (0,3 – 0,4 ml/minutę). Z tego względu wydaje się, że zykonotyld jest eliminowany z płynu mózgowo-rdzeniowego (średni $t_{1/2}$ = 4,6 h) głównie przez masowy przepływ płynu mózgowo-rdzeniowego z ośrodkowego układu nerwowego przez kosmki pajęczynówki, z dalszym przenikaniem do krążenia ogólnoustrojowego. Po podaniu dooportunym leku można zaobserwować bardzo małe stężenia zykonotydu w osoczu krwi z uwagi zarówno na niewielkie tempo wlewu dooportunego, jak i relatywnie szybki klirens osoczowy. Średni okres połowicznej eliminacji z osocza krwi ($t_{1/2}$) wynosi 1,3 godziny. Zykonotyld jest peptydem o względnie niewielkiej masie cząsteczkowej (m.c. = 2639) i jest filtrowany przez kłębuszki nerek, ale w moczu ludzkim po wlewie dożylnym są wykrywane jedynie jego minimalne ilości (< 1%). Jest to wynikiem tego, że prawie całość przefiltrowanej substancji czynnej ulega szybko endocytozie i ostatecznie jest odprowadzana z powrotem do krążenia ogólnoustrojowego.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie prowadzono formalnych badań w celu oceny wpływu zaburzenia czynności nerek lub wątroby, niemniej biorąc pod uwagę fakt, że peptydazy są obecne w różnych narządach ciała, nie należy spodziewać się, że zaburzenia czynności nerek lub wątroby w znaczący sposób wpłyną na ekspozycję ogólnoustrojową zykonotydu.

Inne specjalne grupy pacjentów

Choć dostępne są jedynie ograniczone dane, nie istnieje wyraźny wpływ rasy, wzrostu, masy ciała, płci lub wieku na ekspozycję na zykonotyld w płynie mózgowo-rdzeniowym po podaniu dooportunym leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie było większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

W subchronicznych badaniach ciągłych wlewów dooportunych na szczurach i psach zaobserwowano wpływ na zachowanie w dawkach \geq 8-krotnie większych niż maksymalna zalecana dawka kliniczna wlewu dooportunego wynosząca 21,6 μ g na dobę (w mg/kg). Skutki te zdefiniowano jako zaostrome działanie farmakologiczne zykonotydu, a nie jako objawy neurotoksyczności lub toksyczności narządu docelowego. Obserwacje dotyczyły przemijających i odwracalnych skutków neurologicznych obejmujących drżenie, nieskoordynowane ruchy oraz nadmierną ruchliwość i obniżoną aktywność.

U zwierząt laboratoryjnych nie stwierdzono długofalowych skutków dotyczących czynności nerwów po ciągłym hamowaniu kanału wapniowego typu N. Nie badano zmian w przekazywaniu sygnałów przez nerwy u zwierząt laboratoryjnych. Zykonotyld nie wywoływał mutacji genów bakterii i nie był

genotoksyczny. Nie prowadzono przewlekłych badań na zwierzętach w celu oceny rakotwórczości zykonytydu. Zykonytyd nie wywoływał jednak transformacji komórek w teście *in vitro* na embrionie królika syryjskiego i nie nasilał proliferacji komórek (powstawania zmian przednowotworowych) ani apoptozy po subchronicznej ekspozycji dooportunowej u psów.

W badaniach płodności szczurów nie stwierdzono żadnych skutków u samców, natomiast u samic obserwowano zmniejszenie liczby ciałek żółtych, miejsc zagnieżdżenia się jaja i żywych zarodków. Nie odnotowano żadnego niepożądanego wpływu na reprodukcję u samic i rozwój poporodowy u szczurów po ekspozycjach ogólnoustrojowych do 2300-krotnie wyższych niż ekspozycja u ludzi po maksymalnej zalecanej dawce podanej dooportunowo.

Zykonytyd nie wykazywał działania teratogennego u szczurów i królików po ekspozycjach mniejszych niż 100-krotne stężenia w osoczu ludzkim.

Powyższe wyniki nie wskazują znaczącego ryzyka dla ludzi z powodu relatywnie dużych ogólnoustrojowych ekspozycji niezbędnych do wywołania tych skutków u szczurów i królików.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Metionina
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań
Kwas chlorowodorowy (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

4 lata

Okres ważności produktu leczniczego po rozcieńczeniu

Wykazano stabilność fizykochemiczną produktu do użycia przez 60 dni w temperaturze 37°C.

Ze względów mikrobiologicznych, produkt po rozcieńczeniu należy przenieść natychmiast do pompy infuzyjnej. Jeśli produkt nie zostanie wykorzystany od razu, za okres i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Zwykle nie należy przechowywać leku dłużej niż 24 godzin w temperaturze 2°C–8°C, chyba że rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki ze szkła typu I z korkiem z gumy butylowej powlekanej polimerem fluorowym.

Każda fiolka zawiera 20 ml roztworu do infuzji.

Jedna fiolka w pudełku tekturowym.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Jeśli konieczne jest rozcieńczenie leku, Prialt należy przed użyciem rozcieńczyć w warunkach aseptycznych roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań niezawierającym środków konserwujących. Stężenie roztworu stosowanego w pompie infuzyjnej nie może być mniejsze niż 5 µg/ml zykonytydu w pompie zewnętrznej i 25 µg/ml w pompie wewnętrznej.

Podczas sporządzania i obchodzenia się z roztworem do wlewu oraz ponownego napełnienia pompy należy stosować zasady ścisłej aseptyki. Pacjent i pracownicy służby zdrowia powinni być zaznajomieni ze sposobem obsługi zewnętrznego lub wewnętrznego systemu infuzyjnego i mieć świadomość konieczności ochrony przed zakażeniami.

Należy uzyskać od producenta szczegółowe instrukcje dotyczące sposobu użycia pompy.

Wykazano, że Prialt jest chemicznie i fizycznie zgodny z implantowaną pompą Synchroned i zewnętrzną pompą CADD-Micro w przypadku wyżej podanych poziomów stężeń. Wykazano stabilność fizykochemiczną do użycia przez 14 dni w temperaturze 37°C w pompie Synchroned, jeśli pompa nie została wcześniej wystawiona na działanie produktu leczniczego. Z tego względu pierwszą wlaną partię produktu należy wymienić po upływie 14 dni.

Prialt zachowywał stabilność przez 60 dni w temperaturze 37°C w pompie Synchroned, która wcześniej była wystawiona na działanie produktu leczniczego. W przypadku pompy CADD-Micro wykazano stabilność przez 21 dni w temperaturze pokojowej.

Dane techniczne podawane są wyłącznie w celach informacyjnych i nie powinny ograniczać możliwości wyboru aparatury przez personel medyczny. Do podawania produktu Prialt należy stosować odpowiedniki pomp Synchroned i CADD-Micro z oznaczeniem CE.

Pompy, które wcześniej wykorzystywano do podawania innych produktów leczniczych należy trzykrotnie przepłukać roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (niezawierającym środków konserwujących) przed napełnieniem lekiem Prialt. Należy ograniczyć dostawanie się powietrza do zbiornika lub wkładu pompy, gdyż tlen może spowodować rozkład zykonytydu.

Przed rozpoczęciem leczenia pompę wewnętrzną należy trzykrotnie przepłukać 2 ml leku Prialt w dawce 25 µg/ml. Stężenie leku Prialt w niewykorzystywanej wcześniej pompie może ulec zmniejszeniu z uwagi na adsorpcję na powierzchniach urządzenia i (lub) rozcieńczenie przez przestrzeń resztkową urządzenia. Z tego względu, po pierwszym użyciu leku Prialt zbiornik należy opróżnić i ponownie napełnić po 14 dniach. Następnie pompę należy opróżniać i ponownie napełniać co 60 dni.

Przed podaniem produktu Prialt należy skontrolować wzrokowo pod kątem obecności rozpuszczonych zanieczyszczeń i odbarwień. Roztworu nie należy stosować w przypadku stwierdzenia odbarwienia lub zmętnienia lub zaobserwowania rozpuszczonych zanieczyszczeń.

Do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/302/004 – 20 ml roztwór do infuzji.

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 lutego 2005
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prialt 100 mikrogramów/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 100 µg zykonytydu (w postaci octanu).

Każda fiolka o objętości 1 ml zawiera 100 µg zykonytydu (w postaci octanu).

Każda fiolka o objętości 2 ml zawiera 200 µg zykonytydu (w postaci octanu).

Każda fiolka o objętości 5 ml zawiera 500 µg zykonytydu (w postaci octanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji (wlewu).

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Prialt jest wskazany w leczeniu silnego przewlekłego bólu u dorosłych wymagających znieczulenia dooponowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenia zykonytydem powinni podejmować się wyłącznie lekarze z odpowiednim doświadczeniem w dooponowym podawaniu leków.

Pacjentów należy poddać ocenie neuropsychiatrycznej przed rozpoczęciem, po rozpoczęciu i w trakcie podawania zykonytydu dooponowo, a także natychmiast po wystąpieniu jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych depresji (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.8 i 5.1).

Dawkowanie

Rozpoczęcie podawania dawki

Dawkowanie zykonytydu należy rozpoczynać od dawki *nie większej niż* 2,4 µg/dobę i dostosowywać indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od jego odpowiedzi przeciwbólowej i działań niepożądanych.

Dobieranie (miareczkowanie) dawki

Przy każdym dobieraniu dawki należy ocenić wymagania dotyczące dawkowania i dostosować szybkość wlewu przez pompę zgodnie z wymaganiami, aby uzyskać nowe dawkowanie.

Dawka u pacjenta może być zwiększana o $\leq 2,4$ µg/dobę, do maksymalnej dawki 21,6 µg/dobę. Minimalny odstęp między zwiększeniem dawki wynosi 24 godziny; zalecany odstęp, ze względów bezpieczeństwa, wynosi 48 godzin lub więcej.

Maksymalna dawka dobowa wynosi 21,6 µg/dobę (0,9 µg/h).

Mediana dawki u pacjentów reagujących na leczenie wynosi około 6,0 µg/dobę, a u około 75% pacjentów, u których występowała odpowiedź na leczenie w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo wystarczające były dawki $\leq 9,6$ µg/dobę. Jednak aby ograniczyć częstość występowania poważnych reakcji niepożądanych, zgłoszenia z praktyki klinicznej wskazują, że u pacjentów reagujących na leczenie, może wystarczać mniejsza dawka dobowa, wynosząca około 3,0-4,5 µg/dobę lub mniejsza.

Dawkę zykonytydu podawanego dooponowo należy dostosowywać w zależności od nasilenia bólu pacjenta, jego odpowiedzi na terapię oraz występowania działań niepożądanych.

Ogólne leczenie działań niepożądanych

W razie konieczności dawkę można dowolnie zmniejszyć (włącznie ze wstrzymaniem wlewów), aby opanować reakcje niepożądane.

Reguła dotycząca zaprzestania podawania leku

Leczenie należy przerwać w przypadku braku skuteczności lub niewystarczającej skuteczności, definiowanej jako zmniejszenie bólu o mniej niż 20% przy maksymalnej tolerowanej dawce. Stosunek korzyści do ryzyka powinien być zawsze indywidualnie oceniany przez lekarza.

Zaburzenia czynności nerek

Nie prowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Podczas podawania zykonytydu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek należy zachować szczególną ostrożność.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie prowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Podczas podawania zykonytydu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby należy zachować szczególną ostrożność.

Pacjenci w podeszłym wieku ≥ 65 lat

U osób w podeszłym wieku dobieranie dawki nie jest wymagane. Należy jednak wziąć pod uwagę, że niewydolność nerek i (lub) wątroby występuje częściej u pacjentów w wieku ≥ 65 lat.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności zykonytydu u dzieci w wieku od 0 do 18 lat.

Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie dooponowe

Zykonytyd należy podawać we wlewie ciągłym przez cewnik dooponowy z użyciem zewnętrznej lub wszczepionej wewnętrznie mechanicznej pompy infuzyjnej, pozwalającej na doprowadzenie dokładnej objętości roztworu infuzyjnego. Zważywszy, że ryzyko zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wtórne do dłuższego cewnikowania przestrzeni wewnątrzoponowej jest większe w przypadku stosowania systemu infuzyjnego z cewnikiem zewnętrznym, zaleca się stosowanie systemów wewnętrznych do podawania zykonytydu przez dłuższy okres (patrz punkt 4.4). Zewnętrzny system cewnikowy powinien być stosowany tylko w przypadku braku możliwości zastosowania cewnika wewnętrznego.

Jeśli wymagane jest podanie małych dawek zykonytydu, na przykład w początkowej fazie dostosowywania dawki, zykonytyd należy przed użyciem rozcieńczyć roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do iniekcji niezawierającym środków konserwujących.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie w połączeniu z chemioterapią dooponową (patrz punkt 4.5).

Psychoza po zastosowaniu zykonytydu w wywiadzie.

Próby samobójcze lub myśli samobójcze w wywiadzie po zastosowaniu zykonytydu (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

Zakażenie w miejscu wkłucia do mikrowlewu, niekontrolowana skaza krwotoczna oraz niedrożność kanału kręgowego, która zaburza krążenie płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentów należy poddać ocenie neuropsychiatrycznej przed rozpoczęciem, po rozpoczęciu i w trakcie podawania zykonytydu dooponowo oraz natychmiast po wystąpieniu jakichkolwiek objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.8 i 5.1).

Opiekunowie powinni niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpią objawy zdarzenia niepożądanego potencjalnie zagrażającego życiu.

Długotrwałe stosowanie

Chociaż zykonytyd był testowany w długoterminowych, otwartych badaniach klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, nie zostały przeprowadzone badania kontrolowane trwające dłużej niż 3 tygodnie (patrz punkt 5.1). Możliwe późne miejscowe działania uszkadzające rdzeń kręgowy nie zostały wykluczone i dane niekliniczne dotyczące tego zdarzenia są ograniczone (patrz punkt 5.3). Z tego powodu należy zachować ostrożność w trakcie długotrwałego stosowania leku.

Ryzyko zakażenia

Podawanie produktów leczniczych drogą dooponową niesie ze sobą ryzyko potencjalnie poważnych zakażeń, takich jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, które mogą stanowić zagrożenie dla życia. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane wprowadzeniem mikroorganizmów podczas stosowania cewnika lub przypadkowym skażeniem układu infuzyjnego stanowi powikłanie podawania produktów leczniczych dooponowo, szczególnie w trakcie używania systemów zewnętrznych.

Pacjenci i lekarze muszą zwrócić uwagę na typowe objawy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Optymalne umiejscowienie końcówki cewnika w kanale kręgowym nie zostało określone. Niższe umieszczenie końcówki cewnika, np. na poziomie lędźwiowym, może zmniejszyć częstość występowania niepożądanych działań neurologicznych związanych z podawaniem zykonytydu. Z tego powodu należy dokładnie rozważyć umiejscowienie końcówki cewnika, aby umożliwić odpowiedni dostęp do nocyceptywnych ośrodków rdzenia kręgowego, minimalizując jednocześnie stężenia produktu leczniczego na poziomie mózgu.

Jedynie niewielka grupa pacjentów otrzymywała chemioterapię ogólnoustrojową i zykonytyd dooponowo. Podczas podawania zykonytydu pacjentom poddawanych chemioterapii ogólnoustrojowej należy zachować szczególną ostrożność (patrz punkt 4.5).

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej, które zwykle następuje bezobjawowo, jest częste wśród pacjentów otrzymujących zykonytyd dooportunowo. Postępujący wzrost aktywności kinazy kreatynowej jest rzadki. Zaleca się jednak monitorowanie aktywności kinazy kreatynowej. W przypadku postępującego zwiększenia jej aktywności lub klinicznie istotnego zwiększenia jej aktywności z towarzyszącymi cechami klinicznymi miopatii lub rabdomiolizy, należy rozważyć odstawienie zykonytydu.

Reakcje nadwrażliwości

W trakcie badań klinicznych nie zaobserwowano reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji, a immunogenność zykonytydu podawanego drogą dooportunową wydaje się być mała. Nie można jednak wykluczyć potencjalnego ryzyka wystąpienia silnych reakcji alergicznych i rejestrowano poprzez spontaniczne zgłoszenia przypadki wystąpienia anafilaksji.

Niepożądane reakcje neuropsychiatryczne i w zakresie funkcji poznawczych

U pacjentów leczonych zykonytydem częste są niepożądane reakcje neuropsychiatryczne i w zakresie funkcji poznawczych, w szczególności splątanie. Upośledzenie czynności poznawczych występuje zwykle po kilku tygodniach leczenia. U pacjentów leczonych zykonytydem odnotowano epizody ostrych zaburzeń psychiatrycznych, takich jak omamy, reakcje paranoidalne, wrogość, agresja, majaczenie, psychoza i reakcje maniakalne. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych upośledzenia czynności poznawczych lub neuropsychiatrycznych reakcji niepożądanych należy zmniejszyć dawkę zykonytydu lub odstawić lek, niemniej konieczne jest również rozważenie innych czynników, które mogą przyczyniać się do występowania takich objawów. Skutki stosowania zykonytydu dotyczące czynności poznawczych zwykle przemijają w ciągu 1-4 tygodni po odstawieniu produktu leczniczego, ale w niektórych przypadkach mogą się utrzymywać. Zaleca się, aby pacjenci przed rozpoczęciem i po zakończeniu leczenia zykonytydem podawanym dooportunowo poddawani byli ocenie neuropsychiatrycznej.

U pacjentów z silnym przewlekłym bólem odnotowuje się wyższe wskaźniki samobójstw i prób samobójczych niż w ogólnej populacji. Zykonytyd może wywołać lub zaostrzyć depresję niosącą ze sobą ryzyko samobójstwa u podatnych pacjentów. Wiadomo, że pacjenci, u których przed rozpoczęciem leczenia wystąpiły zdarzenia związane z samobójstwem, są narażeni na większe ryzyko myśli lub zachowań samobójczych i powinni być uważnie monitorowani w trakcie leczenia. Pacjentom (i ich opiekunom) należy doradzić, aby w przypadku wystąpienia myśli lub zachowań samobójczych zwrócili się o pomoc do lekarza. Pacjentom, u których w wywiadzie wystąpiły próby samobójcze po podaniu zykonytydu, nie należy ponownie podawać zykonytydu. Zykonytyd jest przeciwwskazany u pacjentów, u których w wywiadzie wystąpiły próby samobójcze lub myśli samobójcze związane ze stosowaniem zykonytydu (punkt 4.3).

Hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

U pacjentów otrzymujących zykonytyd stwierdzano zmniejszenia poziomu świadomości. Pacjent zwykle pozostaje świadomy i nie następuje zahamowanie oddychania. Epizod może samoczynnie się ograniczyć, ale zykonytyd należy odstawić do chwili ustąpienia objawów. Ponowne wprowadzenie zykonytydu nie jest zalecane u tych pacjentów. Należy również rozważyć odstawienie jednocześnie stosowanych produktów leczniczych działających hamująco na OUN, gdyż mogą one przyczyniać się do obniżenia poziomu pobudzenia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono konkretnych badań klinicznych interakcji zykonytydu z innymi produktami leczniczymi. Niemniej małe stężenia zykonytydu w osoczu krwi, metabolizm przez obecne w organizmie peptydazy i względnie małe wiązanie przez białka osocza krwi (patrz punkt 5.2) powodują, że interakcje o podłożu metabolicznym lub interakcje z wyparciem z białek osocza między zykonytydem i innymi produktami leczniczymi są mało prawdopodobne.

Nie są dostępne żadne dane kliniczne dotyczące interakcji między lekami w chemioterapii dooponowej a zykonytydem podawanym dooponowo. Zykonytyd jest przeciwwskazany w połączeniu z chemioterapią dooponową (patrz punkt 4.3).

Jedynie niewielka grupa pacjentów otrzymywała chemioterapię ogólnoustrojową i zykonytyd dooponowo. Podczas podawania zykonytydu pacjentom poddawanych chemioterapii ogólnoustrojowej należy zachować szczególną ostrożność (patrz punkt 4.4).

Nie należy spodziewać się, aby produkty lecznicze wpływające na swoiste peptydazy/proteazy oddziaływały na stężenie zykonytydu w osoczu krwi. W oparciu o bardzo ograniczone badania kliniczne, zarówno inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (benazepryl, lizynopryl i moeksypryl), jak i inhibitory proteazy HIV (rytonawir, sakwinawir, indynawir), nie miały wyraźnego wpływu na stężenie zykonytydu w osoczu krwi.

Zykonytyd nie wchodzi w interakcje z receptorami opioidowymi. W przypadku podjęcia decyzji o odstawieniu opioidów w trakcie leczenia zykonytydem, odstawienie opioidów powinno nastąpić stopniowo. U pacjentów, u których odstawiane są opioidy podawane dooponowo, dawkę wlewu opioidów podawaną dooponowo należy stopniowo zmniejszać w okresie kilku tygodni i zastąpić równoważną farmakologicznie dawką opioidów doustnych. Dodanie zykonytydu podawanego dooponowo do stabilnych dawek morfiny podawanej dooponowo (patrz punkt 5.1) jest możliwe, ale wymaga szczególnej uwagi, gdyż mimo zastosowania małej dawki zykonytydu w badaniu 202 zaobserwowano wysoki wskaźnik neuropsychiatrycznych reakcji niepożądanych (splątanie, zaburzenia procesów myślowych, reakcje paranoidalne i omamy oraz nieprawidłowy chód), z których niektóre były poważne. Po dodaniu zykonytydu podawanego dooponowo do morfiny podawanej dooponowo zaobserwowano również wymioty i jadłowstręt psychiczny oraz obrzęk obwodowy. Dodanie morfiny podawanej dooponowo do stabilnych dawek zykonytydu podawanego dooponowo jest lepiej tolerowane (zgłaszano świąd) (patrz punkt 5.1).

Zaobserwowano częstsze występowanie senności podczas jednoczesnego stosowania zykonytydu z podawanymi systemowo baklofenem, klonidyną, bupiwakainą lub propofolem i w związku z tym nie zaleca się ich równoczesnego stosowania.

Nie są dostępne żadne dane dotyczące jednoczesnego stosowania częściowych agonistów opioidów (np. buprenorfiny) z zykonytydem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania zykonytydu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Zykonytyd nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy zykonytyd/metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Prialt, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie przeprowadzono badań u ludzi mających na celu ocenę wpływu zykonytydu na płodność. W badaniu przeprowadzonym na szczurach dotyczącym wpływu na płodność u samic i samców nie zaobserwowano wpływu na płodność samców, podczas gdy u samic zaobserwowano redukcję ciała żółtego, miejsc implantacji oraz liczby żywych zarodków (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Prialt wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Zykonytyd może wywoływać splątanie, senność i inne neurologiczne reakcje niepożądane, dlatego pacjentom należy poradzić, aby nie prowadzili pojazdów mechanicznych ani nie obsługiwali urządzeń mechanicznych w ruchu w razie wystąpienia takich objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo zykonytydu podawanego w ciągłym wlewie dooponowym poddano ocenie w grupie ponad 1400 pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych bólu ostrego i przewlekłego. Okres leczenia wahał się od jednogodzinnego szybkiego wlewu do ciągłego stosowania leku przez ponad 6 lat. Mediana czasu narażenia na lek wyniosła 43 dni. Wskaźnik dawki wlewu mieścił się w granicach 0,03-912 µg na dobę, z medianą dawki końcowej wynoszącą 7,2 µg na dobę.

W badaniach klinicznych u 88% pacjentów wystąpiły reakcje niepożądane. Do najczęstszych reakcji niepożądanych w długofalowych badaniach klinicznych należały: zawroty głowy (42%), nudności (30%), oczopląs (23%), stan splątania (25%), zaburzenia chodu (16%), zaburzenia pamięci (13%), niewyraźne widzenie (14%), bóle głowy (12%), osłabienie (13%), wymioty (11%) i senność (10%). Większość reakcji niepożądanych na lek miała przebieg lekki do umiarkowanego i z czasem ustępowała.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Jeżeli nie wskazano inaczej, w tabeli wykazano częstość występowania reakcji niepożądanych w badaniach klinicznych dotyczących dooponowego podawania zykonytydu (krótko- i długotrwanie). W każdej grupie częstości działania niepożądane zostały uporządkowane zgodnie ze zmniejszającą się częstością.

Bardzo częste ($\geq 1/10$)

Częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1000$)

Bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$).

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			posocznica, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	
Zaburzenia układu immunologicznego				anafilaksja ^a
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		utrata apetytu, jadłowstręt		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	stan splątania	lęk, omamy słuchowe, bezsenność, pobudzenie, dezorientacja, omamy, omamy wzrokowe, depresja, paranoja, drażliwość, nasilenie depresji, nerwowość, zmienność zachowań, zmiany stanu psychicznego, nasilenie lęków, nasilenie stanu splątania	majaczenie, zaburzenia psychotyczne, myśli samobójcze, próba samobójcza, zahamowanie myślenia, niezwykle sny, agresja	
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, oczopląs, zaburzenia pamięci, bóle głowy, senność	dyzartria, amnezja, zaburzenia smaku, drżenie, zaburzenia równowagi, ataksja, afazja, uczucie pieczenia, uspokojenie polekowe, parestezja, niedoczulica, zaburzenia uwagi, zaburzenia mowy, arefleksja, zaburzenia koordynacji, zawroty głowy przy zmianie pozycji, zaburzenia czynności poznawczych, przeczulica dotykowa, obniżenie odruchów, brak smaku, obniżony poziom świadomości, zaburzenia czucia dotyku, węch opaczny, upośledzenie umysłowe	niespójność, utrata świadomości, śpiączka, stupor, drgawki, udar naczyniowy mózgu, encefalopatia	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia oka	niewyraźne widzenie	widzenie podwójne, zaburzenia widzenia, światłowstręt		
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy, szумы uszne		
Zaburzenia serca			migotanie przedsionków	
Zaburzenia naczyniowe		hipotonia ortostatyczna, niedociśnienie		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność	niewydolność oddechowa	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty	biegunka, suchość ust, zaparcie, nasilenie nudności, ból w górnej części brzucha	niestrawność	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, nasilone pocenie się	wysypka	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból kończyn, bóle mięśni, skurcze mięśni, kurcze mięśni, osłabienie mięśni, bóle stawów, obrzęki obwodowe	rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza), zapalenie mięśni, ból pleców, drganie mięśni, ból karku	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zatrzymanie moczu, trudności w oddawaniu moczu, dyzuria, nietrzymanie moczu	ostra niewydolność nerek	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zaburzenia chodu, osłabienie	zmęczenie, gorączka, letarg, obrzęk obwodowy, zeszywnienie mięśni, upadek, ból klatki piersiowej, wrażenie chłodu, ból, chwiejność, nasilenie się bólu	trudności podczas chodzenia	
Badania diagnostyczne		zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, zmniejszenie masy ciała	nieprawidłowości w elektrokardiogramie, zwiększenie aktywności aminotransferazy	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
			asparaginianowe j i izoenzymu MM kinazy kreatynowej we krwi, podwyższona temperatura ciała	

^a. Dane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Podawanie produktów leczniczych drogą dooponową niesie ze sobą ryzyko potencjalnie ciężkich zakażeń, takich jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, które mogą stanowić zagrożenie życia. Pacjenci i lekarze powinni zwrócić uwagę na typowe objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (patrz punkt 4.4).

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej zwykle przebiegało bezobjawowo. Zaleca się monitorowanie aktywności kinazy kreatynowej. W przypadku postępującego zwiększenia jej aktywności lub klinicznie istotnego zwiększenia jej aktywności z towarzyszącymi objawami klinicznymi miopatii lub rhabdomyolizy, należy rozważyć przerwanie podawania zykonytydu (patrz punkt 4.4).

Reakcje niepożądane ze strony OUN

U pacjentów leczonych zykonytydem często występują reakcje niepożądane dotyczące funkcji poznawczych oraz o charakterze neuropsychiatrycznym. Zaburzenia czynności poznawczych występuje zwykle po kilku tygodniach leczenia. U pacjentów leczonych zykonytydem odnotowano epizody ostrych zaburzeń psychiatrycznych, takich jak omamy, reakcje paranoidalne, wrogość, agresja, majaczenie, psychoza i reakcje maniakalne. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych zaburzeń czynności poznawczych lub neuropsychiatrycznych reakcji niepożądanych należy zmniejszyć dawkę zykonytydu lub przerwać jego podawanie. Należy rozważyć istnienie innych czynników, które mogą przyczyniać się do występowania takich objawów. Skutki stosowania zykonytydu w zakresie zaburzeń czynności poznawczych zwykle przemijają w ciągu 1-4 tygodni po zakończeniu podawania produktu leczniczego, ale w niektórych przypadkach mogą się utrzymywać.

Dostępne dane nie wykluczają zwiększonego ryzyka samobójstwa podczas stosowania zykonytydu. Produkt Prialta jest przeciwwskazany u pacjentów, u których w wywiadzie występowały próby samobójcze lub myśli samobójcze po zastosowaniu zykonytydu (punkt 4.3). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem i po rozpoczęciu leczenia zykonytydem podawanym dooponowo pacjenci byli poddawani ocenie neuropsychiatrycznej (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Przeprowadzono badania, w których zdrowi ochotnicy płci męskiej otrzymywali we wlewie dożylnym zykonytyd w dawkach do 70 000 µg na dobę, czyli 3200-krotnie większych niż zalecana dobową dawkę we wlewie dooponowym. U prawie wszystkich uczestników badań, którzy otrzymali duże dożylne dawki zykonytydu, zaobserwowano hipotonię ortostatyczną.

Maksymalna zalecana dawka dooponowa wynosi 21,6 µg na dobę. Maksymalna docelowa dawka dooponowa zykonytydu w badaniach klinicznych wynosiła 912 µg na dobę po okresie zwiększania jej przez 7 dni.

Objawy

W jednym badaniu klinicznym pacjent z chorobą nowotworową otrzymał przypadkowo zbyt dużą dawkę zykonytydu dooponowo 744 µg w okresie 24 godzin (31 µg/h), leczenie wznowiono właściwą docelową dawką po zarejestrowaniu redukcji intensywności bólu na wizualnej skali analogowej natężenia bólu (ang. VASPI – Visual Analog Scale of Pain Intensity) z 82 do 2,5 mm. U niektórych pacjentów otrzymujących dooponowo dawki większe niż maksymalna zalecana dawka, zaobserwowano zaostrzenie objawów farmakologicznych, np. ataksję, oczopląs, zawroty głowy, stupor, zmniejszenie stopnia świadomości, skurcze mięśni, stan splątania, uspokojenie polekowe, niedociśnienie, afazję, zaburzenia mowy, nudności i wymioty. Nie zaobserwowano żadnych objawów depresji oddechowej. U większości pacjentów objętych obserwacją objawy ustąpiły w ciągu 24 godzin od odstawienia produktu leczniczego.

Sposób leczenia

U pacjentów, którzy otrzymają zbyt dużą dawkę, należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące czynności życiowe do chwili ustąpienia zaostrzenia skutków farmakologicznych produktu leczniczego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe; inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, kod ATC: N02BG08

Mechanizm działania

Zykonytyd jest syntetycznym analogiem ω-konopeptydu, MVIIA, obecnym w jadzie ślimaka morskiego z gatunku *Conus magus*. Jest to bloker kanału wapniowego typu N (NCCB). Blokery NCC regulują uwalnianie neurotransmiterów w specyficznych populacjach neuronów odpowiedzialnych za przetwarzanie bólu przez rdzeń kręgowy. Wiążąc się z blokerami NCC neuronów zykonytyd hamuje, zależny od napięcia przepływ jonów wapnia do głównych nocycetywnych neuronów aferentnych kończących się w powierzchniowych warstwach rogu tylnego rdzenia kręgowego. To z kolei powoduje hamowanie uwalniania neurotransmiterów (w tym substancji P), a tym samym przekazywania sygnałów bólu przez rdzeń kręgowy.

Działanie farmakodynamiczne

Choć zaobserwowano statystycznie istotne zależności i konkretną korelację między narażeniem płynu mózgowo-rdzeniowego (AUC, C_{max}) na lek i klinicznymi wskaźnikami odpowiedzi po 1 godzinie od podania leku dooponowo, jak dotąd nie określono ściśle zdefiniowanych zależności między dawką, stężeniem leku i odpowiedzią. Wielu pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź, uzyskuje prawie maksymalne znieczulenie w ciągu kilku godzin od podania właściwej dawki. Niemniej u niektórych pacjentów maksymalne działanie może wystąpić z opóźnieniem. Uwzględniając wystąpienie działania przeciwbólowego i reakcji niepożądanych w podobnych dawkach, minimalny zalecany odstęp między kolejnymi zwiększeniami dawki wynosi 24 godziny; zalecany odstęp, ze względów bezpieczeństwa, wynosi 48 godzin lub więcej. W razie konieczności dawkę można dowolnie zmniejszyć (w tym wstrzymać wlew), aby opanować reakcje niepożądane.

Wydaje się, że reakcje niepożądane w układzie nerwowym, szczególnie zawroty głowy, nudności i zaburzenia chodu, są skorelowane z narażeniem ośrodkowego układu nerwowego, choć nie stwierdzono jednoznacznej zależności.

W trakcie wlewu dooponowego występuje małe narażenie osocza na lek z powodu małych zalecanych dawek wlewu dooponowego i względnie szybkiego klirensu osoczkowego (patrz punkt 5.2). Z tego względu skutki farmakologiczne związane z narażeniem ogólnoustrojowym powinny być minimalne.

Mediana dawki w przypadku odpowiedzi organizmu w badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo wynosi około 6,0 $\mu\text{g}/\text{dobę}$, a około 75% pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź w badaniach klinicznych, wymagało dawki $\leq 9,6 \mu\text{g}/\text{dobę}$. Jednak aby ograniczyć częstość występowania poważnych reakcji niepożądanych, zgłoszenia z praktyki klinicznej wskazują, że u pacjentów, u których występuje odpowiedź na leczenie, może być konieczne zastosowanie mniejszej dawki dobowej, wynoszącej około 3,0–4,5 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ lub mniejszej.

Aby ograniczyć częstość występowania poważnych reakcji niepożądanych, zaleca się stosowanie małej dawki początkowej i zachowanie odstępów w powolnym dostosowywaniu dawki, zawsze z uwzględnieniem wąskiego okna terapeutycznego. Zalecana dawka maksymalna wynosi 21,6 $\mu\text{g}/\text{dobę}$.

W badaniach klinicznych zaobserwowano jednak, że pacjenci, którzy tolerują dawki 21,6 μg na dobę, po powolnym dostosowywaniu dawki w okresie 3–4 tygodni, na ogół tolerują dawki do 48,0 μg na dobę.

Nie ma dowodów przemawiających za rozwijaniem się u pacjentów tolerancji farmakologicznej na zykonytyd. Jednakże, ze względu na ograniczone dane, nie można wykluczyć rozwoju tolerancji. Jeśli ciągle zwiększa się konieczna dawka zykonytydu, a nie obserwuje się żadnej korzyści ani nasilania się objawów niepożądanych, należy rozważyć kontrolę drożności cewnika dooponowego.

Alternatywne sposoby dawkowania, w tym rozpoczęcie dawkowania od mniejszych dawek zykonytydu oraz szybkiego wlewu, oceniano w ograniczonej liczbie dostępnych w literaturze badań.

Badania dotyczące szybkiego wlewu wskazują, że dawkowanie w szybkim wlewie może być przydatne w identyfikacji pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść z długotrwałego leczenia zykonytydem, jednak podawanie bolusa może spowodować wystąpienie większej liczby reakcji niepożądanych niż w przypadku podania we wlewie ciągłym. Badania te wskazują na możliwe alternatywne metody podania zykonytydu, jednak ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów wyniki tych badań są nierozstrzygające i obecne dane są niewystarczające, aby możliwe było jednoznaczne zalecenie alternatywnych schematów dawkowania.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono trzy badania kontrolowane placebo z zykonytydem podawanym dooponowo.

W dwóch badaniach krótkoterminowych, badanie nr 95-001 (ból nowotworowy) i badanie nr 96-002 (ból nienowotworowy), przeprowadzonych w grupie 366 pacjentów, wykazano skuteczność zykonytydu podawanego dooponowo w leczeniu ciężkiego bólu, określoną na podstawie zmiany procentowej w wizualnej skali analogowej natężenia bólu (VASPI), która stanowiła pierwszorzędkowy

środek oceny skuteczności leczenia. Były to badania krótkoterminowe, trwające odpowiednio 5 i 6 dni, w których dawki leku zwiększano szybciej i stosowano większe dawki niż zalecane w punkcie 4.2.

Wyniki skuteczności leczenia z badania 95-001 (ból nowotworowy i ból nienowotworowy; Staats i wsp., 2004)

Parametr	Początkowy przydział do leczenia		Wartość p
	Zykonotyld (n = 71)	Placebo (n = 40)	
Średni wynik na skali VASPI na wizycie początkowej w mm (SD)	74,1 (± 13,82)	77,9 (± 13,60)	–
Średni wynik na skali VASPI na koniec okresu dostosowywania dawki w mm (SD)	35,7 (± 33,27)	61,0 (± 22,91)	–
Wyrażona w % poprawa wyniku na skali VASPI na koniec okresu dostosowywania dawki w mm (SD)	51,4 (± 43,63)	18,1 (± 28,28)	< 0,001
Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź ^a (%)	34 (47,9%)	7 (17,5%)	0,001
Dawka początkowa zykonytydu	9,6 µg/dobę (0,4 µg/h)		
Częstość dostosowywania dawki	co 12 godz.		
Zmodyfikowana ^b dawka początkowa	2,4 µg/dobę (0,1 µg/h) lub mniejsza		
Zmodyfikowana ^b częstość dobierania dawki	co 24 godz. do maks. dawki lub wystąpienia działania przeciwbólowego		
Dawka na koniec okresu dostosowywania dawki (µg/h)			
Średnia	0,91		
Mediana	0,60		
Zakres	0,074–9,36		

^a Pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź, zdefiniowano jako: 1) z $\geq 30\%$ spadkiem wyniku na skali VASPI w porównaniu z wartością początkową, 2) ze stabilną lub zmniejszoną dawką jednocześnie stosowanych opioidowych leków przeciwbólowych oraz 3) bez zmiany rodzaju stosowanego opioidu od wstępnego wlewu, jeśli otrzymywali opioidy.

^b Zmiany w protokole w celu poprawy tolerancji były konieczne po wystąpieniu dużej liczby neurologicznych działań niepożądanych, którym towarzyszył wysoki odsetek przerwania leczenia. Działania niepożądane były odwracalne, a ich częstość występowania zmniejszała się wraz ze zmniejszeniem dawki początkowej i zmniejszeniem częstości dobierania dawki.

Czas trwania badania: pięć dni
SD – odchylenie standardowe.

Wyniki skuteczności leczenia z badania 96-002 (ból nienowotworowy; Wallace i wsp., 2006).

Parametr	Początkowy przydział do leczenia		Wartość p
	Zykonotyld (n = 169) ^b	Placebo (n = 86)	
Średni wynik na skali VASPI na wizycie początkowej w mm (SD)	80,1 (± 15,10)	76,9 (± 14,58)	–
Średni wynik na skali VASPI na koniec okresu dostosowywania dawki w mm (SD)	54,4 (± 29,30)	71,9 (± 30,93)	–
Wyrażona w % poprawa wyniku na skali VASPI na koniec okresu	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001

dostosowywania dawki w mm (SD)			
Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź ^a (%)	57 (33,7%)	11 (12,8%)	< 0,001
Dawka początkowa zykonytydu	9,6 µg/dobę (0,4 µg/h)		
Częstość dobierania dawki	co 24 godz. do wystąpienia działania przeciwbólowego, maks. dawki lub wystąpienia działania niepożądanego		
Czas dobierania dawki (h) i dawka (µg/h)	0-24 0,4 24-48 0,9 48-72 1,8 72-96 3,4 96-120 5,3 120-144 7,0		
Skorygowana ^c dawka początkowa	2,4 µg/dobę (0,1 µg/h)		
Skorygowana ^c częstość dobierania dawki	co 24 godz. do maks. dawki lub wystąpienia działania przeciwbólowego		
Skorygowany ^c czas dobierania dawki (h) i dawka (µg/h)	0-24 0,1 24-48 0,2 48-72 0,3 72-96 0,6 96-120 1,2 120-144 2,4		
Dawka na koniec okresu dostosowywania dawki (µg/h)			
Średnia	1,02		
Mediana	0,50		
Zakres	0,019 – 9,60		

^a Pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź, zdefiniowano jako: 1) z $\geq 30\%$ spadkiem wyniku na skali VASPI w porównaniu z wartością początkową, 2) ze stabilną lub zmniejszoną dawką jednocześnie stosowanych opioidowych leków przeciwbólowych oraz 3) bez zmiany rodzaju stosowanego opioidu od wstępnego wlewu, jeśli otrzymywali opioidy.

^b 164 pacjentów określiło wyniki na skali VASPI dla zykonytydu pod koniec okresu dostosowywania dawki.

^c Poprawki protokołu w celu poprawy tolerancji były konieczne ze względu na wystąpienie działań niepożądanych po podaniu dużych dawek.

Czas trwania badania: sześć dni, z dalszym ambulatoryjnym 5-dniowym leczeniem podtrzymującym u osób, u których wystąpiła odpowiedź na zykonytyd
SD – odchylenie standardowe.

Przyczyny bólu w badaniu nr 95-001 (ból nowotworowy) i w badaniu nr 96-002 (ból nienowotworowy) były zróżnicowane. Były to ból kostny (n = 38), spowodowany głównie obecnością przerzutów nowotworowych do kości (n = 34), mielopatia (n = 38), z czego połowę stanowiła grupa po urazie rdzenia kręgowego z porażeniem (n = 19), neuropatia (n = 79), choroba korzeni nerwów rdzeniowych (n = 24), ból rdzeniowy (n = 91), głównie po nieskutecznej operacji kręgosłupa (n = 82) i inne przyczyny (n = 82). Niektórzy pacjenci mieli więcej niż jedną przyczynę bólu. Skuteczność zykonytydu podawanego dooponowo była widoczna we wszystkich grupach.

W badaniu nr 301 (n = 220), które trwało dłużej (21 dni), zastosowano ostrożniejsze zwiększanie dawki i mniejsze dawki zykonytydu. Do badania tego włączono populację pacjentów najbardziej oporną na leczenie w porównaniu do populacji z wszystkich trzech badań. Leczenie dooponowe, kombinacją leków przeciwbólowych, było nieskuteczne u wszystkich pacjentów z badania nr 301 i 97% pacjentów było, w opinii lekarza prowadzącego, opornych na aktualnie dostępne leczenie. W większości przyczyną bólu był ból rdzeniowy (n = 134), zwłaszcza po nieskutecznej operacji kręgosłupa (n = 110), mniejsza część miała neuropatię (n = 36). Ból nowotworowy występował tylko u pięciu osób. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła zmiana procentowa w punktacji VASPI. Skuteczność zykonytydu podawanego dooponowo oceniana w badaniu nr 301 była mniejsza niż w poprzednich dwóch badaniach krótkoterminowych. Mniejsze były także częstość i nasilenie objawów niepożądanych, głównie w wyniku zastosowania mniejszej dawki początkowej, wynoszącej 2,4 µg/dobę (0,1 µg/h). Dostosowywanie dawki było dozwolone po upływie co najmniej 24 godzin, a zwiększanie dawki ograniczono do 1,2–2,4 µg/dobę.

Wyniki skuteczności leczenia z badania 301 (ból oporny; Rauck i wsp., 2006)

Parametr	Początkowy przydział do leczenia		Wartość p
	Zykonytyd (n = 112)	Placebo (n = 108)	
Średni wynik na skali VASPI na wizycie początkowej w mm (SD)	80,7 (± 14,98)	80,7 (± 14,91)	-
Średni wynik na skali VASPI na koniec okresu dostosowywania dawki w mm (SD)	67,9 (± 22,89)	74,1 (± 21,28)	-
Wyrażona w % poprawa wyniku na skali VASPI na koniec okresu dostosowywania dawki w mm (SD)	14,7 (± 27,71)	7,2 (± 24,98)	0,0360
Dawka początkowa zykonytydu	2,4 µg/dobę (0,1 µg/h)		
Częstość dobierania dawki	min. 24 godz.		
Dawka dobierana	ograniczona do 1,2–2,4 µg/dobę (0,05–0,10 µg/h)		
Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź ^a (%)	18 (16,1%)	13 (12,0%)	0,390
Dawka na koniec okresu dostosowywania dawki (µg/h)			
Średnia	0,29		
Mediana	0,25		
Zakres	0,0 – 0,80		

^a Pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź, zdefiniowano jako: z ≥ 30% spadkiem wyniku na skali VASPI w porównaniu z wartością początkową.

Czas trwania badania: 21 dni

SD – odchylenie standardowe.

Doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu

Od czasu dopuszczenia do obrotu opublikowano dane z rzeczywistych badań dotyczących długotrwałego leczenia bólu za pomocą monoterapii zikonotydem u <100 pacjentów. U pacjentów, u

których wystąpiła odpowiedź na początkowe próby (około 50% pacjentów), bezpieczne i skuteczne stosowanie zykonytydu w małej dawce początkowej, mała dawka dobierania i rzadsze odstępny w dobieraniu dawki powodowały złagodzenie bólu z lepszym profilem bezpieczeństwa niż w przypadku stosowania dużej dawki początkowej i szybkim dobieraniu dawki.

Badania leczenia skojarzonego z morfiną podawaną dooponowo

Badania kliniczne 201 i 202 wskazują, że leczenie skojarzone zykonytydem podawanym dooponowo i morfiną podawaną dooponowo może skutecznie ograniczać ból i zmniejszać użycie opioidów ogólnoustrojowych w okresie leczenia podtrzymującego u pacjentów, u których ból był niedostatecznie kontrolowany przez maksymalną tolerowaną dawkę samego zykonytydu podawanego dooponowo (mediana 8,7 µg/dobę, średnia 25,7 µg/dobę – badanie 201) lub samą morfinę podawaną dooponowo (badanie 202). Po dodaniu zykonytydu podawanego dooponowo do stabilnych dawek morfiny podawanej dooponowo, podobnie jak w przypadku rozpoczynania monoterapii zykonytydem podawanym dooponowo, mogą wystąpić psychotyczne objawy niepożądane (np. omamy, reakcje paranoidalne) lub konieczność odstawienia leku z powodu nasilonych objawów niepożądanych (patrz punkt 4.5).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne zykonytydu w płynie mózgowo-rdzeniowym zbadano po jednogodzinnych wlewach dooponowych 1 – 10 µg zykonytydu u pacjentów z przewlekłym bólem. Zbadano również właściwości farmakokinetyczne w osoczu krwi po podaniu dawek dożylnie (0,3 - 10 µg/kg/24 h). Dane farmakokinetyczne po podaniu leku dooponowo i dożylnie zestawiono poniżej.

Właściwości farmakokinetyczne zykonytydu w płynie mózgowo-rdzeniowym i osoczu krwi [średnia ± odchylenie standardowe SD (mediana)]

Droga podania	Płyn ustrojowy	Liczba pacjentów	CL (ml/min)	Vd (ml)	t_{1/2} (h)
Dooponowo	Płyn mózgowo-rdzeniowy	23	0,38 ± 0,56 (0,26)	155 ± 263 (99)	4,6 ± 0,9 (4,5)
Dożylnie	Osocze krwi	21	270 ± 44 (260)	30 460 ± 6 366 (29.320)	1,3 ± 0,3 (1,3)

CL = klirens; Vd = objętość dystrybucji; t_{1/2} = półokres trwania

Wchłanianie

Po jednogodzinnym wlewie dooponowym (1 – 10 µg) zarówno wartości łącznej ekspozycji (AUC; zakres: 83,6 – 608 ng/h/ml), jak i maksymalnej ekspozycji (C_{max}; zakres: 16,4 - 132 ng/ml) były zmienne i zależne od dawki, ale wydawało się, że są jedynie w przybliżeniu proporcjonalne do podanej dawki. Wydaje się, że stężenia w osoczu krwi po podaniu ciągłego (≥ 48 h) wlewu dooponowego (≤ 21,6 µg na dobę) są relatywnie małe i zwykle nieoznaczalne (tzn. 80% próbek osocza pobranych od pacjentów z bólem nie zawierało dającej się oznaczyć ilości produktu leczniczego; < 0,04 ng/ml). Nie zaobserwowano kumulacji zykonytydu w osoczu krwi po długotrwałym podawaniu dooponowym (w okresie do 9 miesięcy).

Dystrybucja

Mediana objętości dystrybucji zykonytydu w płynie mózgowo-rdzeniowym (Vd; 99 ml) znajduje się w zakresie między objętością w płynie mózgowo-rdzeniowym w rdzeniu kręgowym (około 75 ml) a całkowitą objętością płynu mózgowo-rdzeniowego (około 130 ml). Wydaje się, że zykonytyd jest rozprowadzany głównie w płynie mózgowo-rdzeniowym do chwili, gdy przeniknie do krążenia ogólnoustrojowego. Po przeniknięciu do krążenia ogólnoustrojowego, wydaje się, że zykonytyd jest rozprowadzany w szerszym zakresie w oparciu o objętość dystrybucji w osoczu krwi wynoszącą około 30 l i jedynie w około 53% jest wiązany (niespecyficznie) z białkami w osoczu ludzkim.

Metabolizm

Zykonotyld to peptyd składający się z 25 występujących naturalnie aminokwasów lewoskrętnych; nie wydaje się, aby był łatwo metabolizowany w płynie mózgowo-rdzeniowym. Można spodziewać się, że po przeniknięciu do krążenia ogólnoustrojowego zykonotyld jest głównie podatny na rozkład proteolityczny przez różne peptydazy/proteazy obecne w większości narządów (np. w nerkach, wątrobie, płucach, mięśniach) i jest rozkładany na fragmenty peptydowe oraz poszczególne wolne aminokwasy, z których się składa. Można oczekiwać, że powstałe wolne aminokwasy są wychwytywane przez układy nośników komórkowych i podlegają normalnemu metabolizmowi pośredniemu lub są wykorzystywane jako substraty w konstytucyjnych procesach biosyntezy. Z uwagi na szerokie rozpowszechnienie tych peptydaz nie należy spodziewać się, aby zaburzenia czynności wątroby lub nerek wpływały na klirens ustrojowy zykonotydu. Nie dokonano oceny aktywności biologicznej różnych przewidywanych produktów rozkładu proteolitycznego. Jest mało prawdopodobne, aby produkty rozkładu zykonotydu charakteryzowały się znaczącą aktywnością biologiczną, gdyż stwierdzono, że powinowactwo peptydów składających się z peptydowych struktur pętlowych jest wielokrotnie mniejsze wobec wrażliwych na napięcie kanałów wapniowych typu N, niż związku macierzystego (zykonotydu).

Eliminacja

Średni klirens zykonotydu (0,38 ml/min) odpowiada wskaźnikowi tempa wymiany płynu mózgowo-rdzeniowego u dorosłego człowieka (0,3 – 0,4 ml/minutę). Z tego względu wydaje się, że zykonotyld jest eliminowany z płynu mózgowo-rdzeniowego (średni $t_{1/2}$ = 4,6 h) głównie przez masowy przepływ płynu mózgowo-rdzeniowego z ośrodkowego układu nerwowego przez kosmki pajęczynówki, z dalszym przenikaniem do krążenia ogólnoustrojowego. Po podaniu dooponowym leku można zaobserwować bardzo małe stężenia zykonotydu w osoczu krwi z uwagi zarówno na niewielkie tempo wlewu dooponowego, jak i relatywnie szybki klirens osoczowy. Średni okres połowicznej eliminacji z osocza krwi ($t_{1/2}$) wynosi 1,3 godziny. Zykonotyld jest peptydem o względnie niewielkiej masie cząsteczkowej (m.c. = 2639) i jest filtrowany przez kłębuszki nerek, ale w moczu ludzkim po wlewie dożylnym są wykrywane jedynie jego minimalne ilości (< 1%). Jest to wynikiem tego, że prawie całość przefiltrowanej substancji czynnej ulega szybko endocytozie i ostatecznie jest odprowadzana z powrotem do krążenia ogólnoustrojowego.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie prowadzono formalnych badań w celu oceny wpływu zaburzenia czynności nerek lub wątroby, niemniej biorąc pod uwagę fakt, że peptydazy są obecne w różnych narządach ciała, nie należy spodziewać się, że zaburzenia czynności nerek lub wątroby w znaczący sposób wpłyną na ekspozycję ogólnoustrojową zykonotydu.

Inne specjalne grupy pacjentów

Choć dostępne są jedynie ograniczone dane, nie istnieje wyraźny wpływ rasy, wzrostu, masy ciała, płci lub wieku na ekspozycję na zykonotyld w płynie mózgowo-rdzeniowym po podaniu dooponowym leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie było większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

W subchronicznych badaniach ciągłych wlewów dooponowych na szczurach i psach zaobserwowano wpływ na zachowanie w dawkach ≥ 8 -krotnie większych niż maksymalna zalecana dawka kliniczna wlewu dooponowego wynosząca 21,6 μg na dobę (w mg/kg). Skutki te zdefiniowano jako zaostrezone działanie farmakologiczne zykonotydu, a nie jako objawy neurotoksyczności lub toksyczności narządu docelowego. Obserwacje dotyczyły przemijających i odwracalnych skutków neurologicznych obejmujących drżenie, nieskoordynowane ruchy oraz nadmierną ruchliwość i obniżoną aktywność.

U zwierząt laboratoryjnych nie stwierdzono długofalowych skutków dotyczących czynności nerwów po ciągłym hamowaniu kanału wapniowego typu N. Nie badano zmian w przekazywaniu sygnałów przez nerwy u zwierząt laboratoryjnych. Zykonotyld nie wywoływał mutacji genów bakterii i nie był

genotoksyczny. Nie prowadzono przewlekłych badań na zwierzętach w celu oceny rakotwórczości zykonytydu. Zykonytyd nie wywoływał jednak transformacji komórek w teście *in vitro* na embrionie królika syryjskiego i nie nasilał proliferacji komórek (powstawania zmian przednowotworowych) ani apoptozy po subchronicznej ekspozycji dooportunowej u psów.

W badaniach płodności szczurów nie stwierdzono żadnych skutków u samców, natomiast u samic obserwowano zmniejszenie liczby ciałek żółtych, miejsc zagnieżdżenia się jaja i żywych zarodków. Nie odnotowano żadnego niepożądanego wpływu na reprodukcję u samic i rozwój poporodowy u szczurów po ekspozycjach ogólnoustrojowych do 2300-krotnie wyższych niż ekspozycja u ludzi po maksymalnej zalecanej dawce podanej dooportunowo.

Zykonytyd nie wykazywał działania teratogennego u szczurów i królików po ekspozycjach mniejszych niż 100-krotne stężenia w osoczu ludzkim.

Powyższe wyniki nie wskazują znaczącego ryzyka dla ludzi z powodu relatywnie dużych ogólnoustrojowych ekspozycji niezbędnych do wywołania tych skutków u szczurów i królików.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Metionina
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań
Kwas chlorowodorowy (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

4 lata

Okres ważności produktu leczniczego po rozcieńczeniu

Wykazano stabilność fizykochemiczną produktu do użycia przez 60 dni w temperaturze 37°C.

Ze względów mikrobiologicznych, produkt po rozcieńczeniu należy przenieść natychmiast do pompy infuzyjnej. Jeśli produkt nie zostanie wykorzystany od razu, za okres i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Zwykle nie należy przechowywać leku dłużej niż 24 godzin w temperaturze 2°C–8°C, chyba że rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki ze szkła typu I z korkiem z gumy butylowej powlekanej polimerem fluorowym.

Każda fiolka zawiera 1, 2 lub 5 ml roztworu do infuzji.

Jedna fiolka w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Jeśli konieczne jest rozcieńczenie leku, Prialt należy przed użyciem rozcieńczyć w warunkach aseptycznych roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań niezawierającym środków konserwujących. Stężenie roztworu stosowanego w pompie infuzyjnej nie może być mniejsze niż 5 µg/ml zykonytydu w pompie zewnętrznej i 25 µg/ml w pompie wewnętrznej.

Podczas sporządzania i obchodzenia się z roztworem do wlewu oraz ponownego napełnienia pompy należy stosować zasady ścisłej aseptyki. Pacjent i pracownicy służby zdrowia powinni być zaznajomieni ze sposobem obsługi zewnętrznego lub wewnętrznego systemu infuzyjnego i mieć świadomość konieczności ochrony przed zakażeniami.

Należy uzyskać od producenta szczegółowe instrukcje dotyczące sposobu użycia pomp.

Wykazano, że Prialt jest chemicznie i fizycznie zgodny z implantowaną pompą Synchroned i zewnętrzną pompą CADD-Micro w przypadku wyżej podanych poziomów stężeń. Wykazano stabilność fizykochemiczną do użycia przez 14 dni w temperaturze 37°C w pompie Synchroned, jeśli pompa nie została wcześniej wystawiona na działanie produktu leczniczego. Z tego względu pierwszą wlaną partię produktu należy wymienić po upływie 14 dni.

Prialt zachowywał stabilność przez 60 dni w temperaturze 37°C w pompie Synchroned, która wcześniej była wystawiona na działanie produktu leczniczego. W przypadku pompy CADD-Micro wykazano stabilność przez 21 dni w temperaturze pokojowej.

Dane techniczne podawane są wyłącznie w celach informacyjnych i nie powinny ograniczać możliwości wyboru aparatury przez personel medyczny. Do podawania produktu Prialt należy stosować odpowiedniki pomp Synchroned i CADD-Micro z oznaczeniem CE.

Pompy, które wcześniej wykorzystywano do podawania innych produktów leczniczych należy trzykrotnie przepłukać roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (niezawierającym środków konserwujących) przed napełnieniem lekiem Prialt. Należy ograniczyć dostawanie się powietrza do zbiornika lub wkładu pompy, gdyż tlen może spowodować rozkład zykonytydu.

Przed rozpoczęciem leczenia pompę wewnętrzną należy trzykrotnie przepłukać 2 ml leku Prialt w dawce 25 µg/ml. Stężenie leku Prialt w niewykorzystywanej wcześniej pompie może ulec zmniejszeniu z uwagi na adsorpcję na powierzchniach urządzenia i (lub) rozcieńczenie przez przestrzeń resztkową urządzenia. Z tego względu, po pierwszym użyciu leku Prialt zbiornik należy opróżnić i ponownie napełnić po 14 dniach. Następnie pompę należy opróżniać i ponownie napełniać co 60 dni.

Przed podaniem produktu Prialt należy skontrolować wzrokowo pod kątem obecności rozpuszczonych zanieczyszczeń i odbarwień. Roztworu nie należy stosować w przypadku stwierdzenia odbarwienia lub zmętnienia lub zaobserwowania rozpuszczonych zanieczyszczeń.

Do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/302/001 – 1 ml roztwór do infuzji.
EU/1/04/302/002 – 2 ml roztwór do infuzji.
EU/1/04/302/003 – 5 ml roztwór do infuzji.

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 lutego 2005
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

HWI development GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Prialt 25 mikrogramów/ml roztwór do infuzji
zykonotydu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml zawiera 25 mikrogramów zykonotydu (w postaci octanu)
Każda fiolka zawiera 500 mikrogramów zykonotydu (w postaci octanu)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

metionina, chlorek sodu, woda do wstrzykiwań, kwas chlorowodorowy i wodorotlenek sodu

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji.

1 fiolka zawierająca 20 ml
500 mikrogramów/20 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dooponowe

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/302/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**17. NIEPOWTARZALNY
IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY
IDENTYFIKATOR – DANE
CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**FIOLKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Prialt 25 mikrogramów/ml roztwór do infuzji
zykonotyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml zawiera 25 mikrogramów zykonotydu (w postaci octanu)
Każda fiolka zawiera 500 mikrogramów zykonotydu (w postaci octanu)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

metionina, chlorek sodu, woda do wstrzykiwań, kwas chlorowodorowy i wodorotlenek sodu

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji.

1 fiolka zawierająca 20 ml
500 mikrogramów/20 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dooponowe

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/302/004

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prialt 100 mikrogramów/ml roztwór do infuzji
zykonotydu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml:

Każdy ml zawiera 100 mikrogramów zykonytydu (w postaci octanu).
Każda fiolka zawiera 100 mikrogramów zykonytydu (w postaci octanu).

2 ml:

Każdy ml zawiera 100 mikrogramów zykonytydu (w postaci octanu).
Każda fiolka zawiera 200 mikrogramów zykonytydu (w postaci octanu).

5 ml:

Każdy ml zawiera 100 mikrogramów zykonytydu (w postaci octanu).
Każda fiolka zawiera 500 mikrogramów zykonytydu (w postaci octanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

metionina, chlorek sodu, woda do wstrzykiwań, kwas chlorowodorowy i wodorotlenek sodu

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji.

1 ml:

1 fiolka zawierająca 1 ml
1 ml
100 mikrogramów/1 ml

2 ml:

1 fiolka zawierająca 2 ml
2 ml
200 mikrogramów/2 ml

5 ml:

1 fiolka zawierająca 5 ml
5 ml
500 mikrogramów/5 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dooponowe

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1 ml:

EU/1/04/302/001

2 ml:

EU/1/04/302/002

5 ml:

EU/1/04/302/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY
IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY
IDENTYFIKATOR – DANE
CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Prialt 100 µg/ml roztwór do infuzji
Zykonotyd
Podanie dooponowe

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

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. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Prialt 25 mikrogramów/ml roztwór do infuzji zykonotyd

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed podaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Prialt i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Prialt
3. Jak stosować lek Prialt
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Prialt
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Prialt i w jakim celu się go stosuje

Lek Prialt zawiera substancję czynną zykonytyd, która należy do grupy leków określanych mianem „analgetyków” lub „leków przeciwbólowych”. Prialt jest stosowany w leczeniu ciężkiego, długotrwałego bólu u osób dorosłych, u których konieczne jest dooponowe podanie leku przeciwbólowego (wstrzyknięcie do przestrzeni otaczającej rdzeń kręgowy i mózg).

2. Informacje ważne przed podaniem leku Prialt

Kiedy nie podawać leku Prialt

- Jeśli pacjent ma uczulenie na zykonytyd lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli pacjent otrzymuje lek przeciwnowotworowy do przestrzeni wokół rdzenia kręgowego.
- Jeśli u pacjenta występowały w przeszłości próby samobójcze lub myśli samobójcze podczas stosowania zykonytydu.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Pacjentów należy poddać ocenie neuropsychiatrycznej przed rozpoczęciem, po rozpoczęciu i w trakcie podawania zykonytydu dooponowo oraz natychmiast po wystąpieniu jakichkolwiek objawów depresji. Opiekunowie powinni niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpią objawy zdarzenia niepożądanego potencjalnie zagrażającego życiu.

Przed rozpoczęciem podawania leku Prialt należy omówić to z lekarzem.

- Obecnie skutki długotrwałego stosowania leku Prialt nie są dokładnie poznane i nie zostało wykluczone ryzyko działania toksycznego na rdzeń kręgowy. Jeśli niezbędne jest długotrwałe leczenie, konieczna może być obserwacja pacjenta (zgodnie z decyzją lekarza).
- Jeśli pacjent otrzymuje Prialt za pomocą pompy znajdującej się na zewnątrz ciała, istotną sprawą jest codzienna kontrola, czy nie występują jakieś objawy zakażenia w miejscu wprowadzenia rurki do ciała.
- W razie zaobserwowania jakichkolwiek objawów zakażenia wokół miejsca wprowadzenia rurki, takie jak zaczerwienienie skóry, obrzęk, ból lub wydzielina, należy o tym bezzwłocznie powiadomić lekarza i uzyskać odpowiednie leczenie zakażenia.

- Jeśli pojawi się bolesność wokół miejsca wprowadzenia rurki, bez objawów zakażenia, należy jak najszybciej zasięgnąć porady lekarza, ponieważ ból ten może być wczesnym objawem zakażenia.
- Jeśli odłączy się dowolna część przewodów infuzyjnych, gdy pacjent otrzymuje Prialt za pomocą pompy znajdującej się na zewnątrz ciała, należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką.
- Następujące objawy mogą wskazywać na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych: wysoka temperatura, ból głowy, sztywność karku, uczucie zmęczenia, stan splątania, złe samopoczucie, wymioty lub sporadycznie napady drgawek. Jeśli wystąpi którykolwiek z wyżej wymienionych objawów, należy bezzwłocznie powiadomić o tym lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek niepożądane zmiany w myśleniu, nastroju lub pamięci, należy powiadomić lekarza prowadzącego.
- Jeśli pacjent otrzymuje chemioterapię, należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego.
- U pacjenta może zwiększyć się we krwi aktywność enzymu nazywanego kinazą kreatynową. Chociaż zazwyczaj nie wywołuje to żadnych objawów lub problemów, lekarz może kontrolować jego aktywność. Ponadto u pacjenta mogą czasami występować problemy z mięśniami. Należy wówczas natychmiast powiadomić lekarza, który może zdecydować o przerwaniu stosowania leku Prialt.
- Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeżeli po przyjęciu leku wystąpi którykolwiek z następujących objawów: nagle świszczenie podczas oddychania, trudności z oddychaniem, ból w klatce piersiowej, obrzęk powiek, twarzy lub warg, wysypka lub swędzenie (w szczególności, jeżeli obejmuje całe ciało). Mogą to być objawy reakcji alergicznej.
- U pacjentów z silnym długotrwałym bólem odnotowuje się wyższe wskaźniki samobójstw i prób samobójczych niż w ogólnej populacji. Prialt może wywołać lub nasilić depresję u podatnych pacjentów. Jeżeli u pacjenta występuje lub występowała w przeszłości depresja, powinien, poinformować o tym pracownika fachowego personelu medycznego przed rozpoczęciem przyjmowania leku Prialt. Jeżeli po rozpoczęciu stosowania leku Prialt u pacjenta nasili się depresja lub wystąpią jakiegokolwiek inne objawy wpływające na nastrój, powinien poinformować o tym pracownika fachowego personelu medycznego.
- W czasie leczenia u pacjenta może wystąpić senność lub pacjent może nie być w pełni świadomy otoczenia. Jeżeli się to wydarzy, należy natychmiast powiadomić lekarza, który może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.

Dzieci i młodzież

Lek Prialt jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

Lek Prialt a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować (na przykład: baklofen stosowany w leczeniu spastyczności mięśni, klonidyna stosowana w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi, bupiwakaina stosowana w znieczuleniu miejscowym, morfina stosowana w leczeniu bólu, propofol stosowany w znieczuleniu ogólnym lub jakiegokolwiek inny lek podawany dooponowo (wstrzyknięcie w przestrzeń otaczającą rdzeń kręgowy i mózg)). W przypadku stosowania leku Prialt w połączeniu z niektórymi innymi lekami przeciwbólowymi może wystąpić senność.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Lek Prialt nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Istnieją doniesienia, że stosowanie leku Prialt powoduje dezorientację i senność. Przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyny należy zasięgnąć porady lekarza.

Lek Prialt zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na maksymalną dawkę dooportuną (21,6 mikrograma/dobę), to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Prialt

Leczenie lekiem Prialt będzie nadzorować lekarz posiadający doświadczenie w zakresie podawania leków do przestrzeni wokół rdzenia kręgowego oraz stosowania wewnętrznych i zewnętrznych pomp infuzyjnych.

Zalecana dawka początkowa wynosi *nie więcej niż* 2,4 mikrograma na dobę. Lekarz może dostosować dawkę leku Prialt bardzo wolno, w zależności od nasilenia bólu, zwiększając dawkę o nie więcej niż 2,4 mikrograma/dobę. Maksymalna dawka wynosi 21,6 mikrograma/dobę. W początkowej fazie leczenia lekarz może zwiększać dawkę 1-2 razy w tygodniu lub częściej. W razie potrzeby dawka może zostać zmniejszona lub lek odstawiony, jeśli działania niepożądane będą zbyt silne.

Lek Prialt jest podawany w bardzo wolnym ciągłym wstrzyknięciu do przestrzeni otaczającej rdzeń kręgowy (podanie dooportunowe). Lek podawany będzie w powolnym, ciągłym wlewie z pompy wszczepionej do ściany jamy brzusznej lub umieszczonej na zewnątrz ciała w kieszonce na pasku. Lekarz omówi z pacjentem, jaki rodzaj pompy byłby najodpowiedniejszy w konkretnym przypadku i kiedy należy ponownie napełnić pompę.

Uśmierzanie bólu można osiągnąć stopniowo, bardzo powoli dobierając dawkę leku Prialt. Jeśli pacjent nadal odczuwa zbyt silny ból mimo przyjmowania leku Prialt lub objawy niepożądane są zbyt uciążliwe, należy o tym porozmawiać z lekarzem.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Prilat lekarz może zdecydować o powolnym wycofaniu dooportunowego leczenia opioidowymi lekami przeciwbólowymi (inny rodzaj produktów leczniczych stosowanych w leczeniu bólu) i zastąpieniu ich alternatywnymi produktami leczniczymi o działaniu przeciwbólowym.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Prialt

W przypadku podania większej dawki leku Prialt niż wskazana przez lekarza u pacjenta może wystąpić złe samopoczucie z takimi objawami jak: stan splątania, zaburzenia mowy, trudności z doбором słów, nadmierne drżenie, uczucie pustki w głowie, nadmierna senność, niekorzystne samopoczucie lub stan chorobowy. W takim przypadku należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem lub szpitalem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie objawy niepożądane

W przypadku wystąpienia ciężkich objawów niepożądanych należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ konieczne może być natychmiastowe rozpoczęcie leczenia.

- Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (może wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób) – jest to zapalenie powłok mózgu i rdzenia kręgowego wywołane przez zakażenie. Do objawów zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych zalicza się ból głowy, sztywność karku, niechęć do jasnego światła, gorączkę, wymioty, splątanie oraz senność.

- Drgawki (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób) – drgawki (napady padaczkowe) są to niekontrolowane, szybkie wstrząsy ciała. Podczas drgawek mięśnie pacjenta napinają się i rozluźniają w następujących po sobie cyklach. Pacjent może stracić przytomność.
- Myśli samobójcze lub próby samobójcze (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób).
- Rabdomioliza (może wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób) – jest to rozpad włókien mięśniowych, co może prowadzić do uszkodzenia nerek. Do objawów rabdomiolizy zalicza się nieprawidłowy kolor moczu (brązowy), zmniejszenie produkcji moczu, osłabienie mięśni, ból mięśni oraz napięcie mięśni.
- Śpiączka (może wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób) – stan braku świadomości połączony z brakiem reaktywności lub trudnościami z wybudzeniem.
- Anafilaksja (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) – jest to ciężka reakcja alergiczna, która objawia się nagłym świszczeniem podczas oddychania, trudnościami z oddychaniem, bólem w klatce piersiowej, obrzękiem powiek, twarzy lub warg, wysypką i swędzeniem (w szczególności, jeżeli obejmuje całe ciało).

Inne objawy niepożądane

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

Stan splątania, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, bóle głowy, szybkie ruchy gałek ocznych w tę i z powrotem, utrata lub zaburzenia pamięci (roztargnienie), wymioty, nudności, ogólne osłabienie i senność.

Często (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 osoby na 10)

Utrata apetytu, lęki lub nasilenie się stanów lękowych, omamy, trudności z zaśnięciem lub kontynuacją snu, pobudzenie, dezorientacja, depresja lub zaostrzenie depresji, nerwowość, wahania nastroju, zmiany stanu psychicznego (zaburzenia myślenia, splątanie), paranoja, drażliwość, nasilenie się stanu splątania, trudności z nauką, zapamiętywaniem i myśleniem, brak lub upośledzenie odruchów, problemy z wypowiedzaniem lub rozumieniem słów, mowa zamazana, trudności z mową lub utratę umiejętności wysławiania się, spowolnienie, zaburzenia równowagi lub koordynacji, wrażenie pieczenia, nasilone nieprawidłowe czucie, spadek poziomu świadomości (brak reakcji lub pacjent prawie nieprzytomny), uspokojenie polekowe, trudności z koncentracją, zaburzenia węchu, zaburzenia lub zanik smaku, drżenie, uczucie mrowienia, podwójne widzenie, zaburzenia widzenia, nietolerancja światła, szumy uszne (dzwonienie w uszach), zawroty głowy lub wrażenie wirowania, uczucie pustki w głowie lub zawroty głowy w pozycji stojącej, niskie ciśnienie krwi, duszność, suchość ust, ból brzucha, nasilenie się nudności, biegunka, zaparcie, pocenie się, świąd, osłabienie mięśni, skurcze mięśni, kurcze mięśni, ból mięśni lub stawów, trudności lub bolesność podczas oddawania moczu, trudności z rozpoczęciem lub kontrolowaniem oddawania moczu, chwiejność, upadki, ból lub zaostrzenie bólu, uczucie zmęczenia, uczucie zimna, pocenie się twarzy, kończyn dolnych lub stóp, ból w klatce piersiowej, zmiany wyników badania krwi, upośledzenie umysłowe i zmniejszenie masy ciała.

Niezbyt często (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 osoby na 100)

Zakażenie krwi, majaczenie (uczucie splątania), zaburzenia psychotyczne (myślenie i postrzeganie odbiegające od normy), nieporządek myśli, niezwykle sny, niespójność (niemożność sensownego zachowania), utrata przytomności, stupor (brak kontaktu, trudności z wybudzeniem), udar, encefalopatia (zaburzenia związane z mózgiem), agresja, nienormalny rytm serca, trudności w oddychaniu, niestrawność, wysypka, zapalenie mięśni, ból pleców, drganie mięśni, ból szyi, ostra niewydolność nerek, nietypowy zapis pracy serca w EKG, podwyższona temperatura ciała, trudności z chodzeniem.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio

do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Prialt

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku tekturowym po skrócie ‘Termin ważności (EXP)’. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Wykazano stabilność fizykochemiczną produktu do użycia przez 60 dni w temperaturze 37°C.

Ze względów mikrobiologicznych, produkt po rozcieńczeniu należy przenieść natychmiast do pompy infuzyjnej. Jeśli roztwór nie zostanie wykorzystany od razu, za okres i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Zwykle nie należy przechowywać leku dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C–8°C, chyba że rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się odbarwienie, zmętnienie lub cząstki stałe w roztworze.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Prialt

- Substancją czynną leku jest zykonytyd.
- Jeden mililitr roztworu zawiera 25 mikrogramów zykonytydu (w postaci octanu zykonytydu).
- Każda fiolka o objętości 20 ml zawiera 500 mikrogramów zykonytydu (w postaci octanu zykonytydu).
- Pozostałe składniki to: metionina, sodu chlorek, woda do wstrzykiwań, kwas chlorowodorowy i sodu wodorotlenek.

Jak wygląda lek Prialt i co zawiera opakowanie

Prialt jest roztworem do infuzji (wlewu dożylnego). Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny. Prialt jest dostępny w opakowaniach zawierających pojedynczą fiolkę o objętości 20 ml.

Podmiot odpowiedzialny:

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Niemcy

Wytwórca:

HWI development GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

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)

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

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)

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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)

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Prialt jest dostarczany w postaci przezroczystego, bezbarwnego roztworu w fiolkach jednorazowego użytku. Przed podaniem lek należy skontrolować wzrokowo pod kątem obecności rozpuszczonych zanieczyszczeń i odbarwień. Roztworu nie należy stosować w przypadku stwierdzenia odbarwienia lub zmętnienia lub zaobserwowania rozpuszczonych zanieczyszczeń.

Do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Jeśli konieczne jest rozcieńczenie leku, Prialt należy przed użyciem rozcieńczyć w warunkach aseptycznych roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań niezawierającym środków konserwujących. Stężenie roztworu stosowanego w pompie infuzyjnej nie może być mniejsze niż 5 µg/ml zykonytydu w pompie zewnętrznej i 25 µg/ml w pompie wewnętrznej.

Podczas sporządzania i obchodzenia się z roztworem do wlewu oraz ponownego napełnienia pompy należy stosować zasady ścisłej aseptyki. Pacjent i pracownicy służby zdrowia powinni być zaznajomieni ze sposobem obsługi zewnętrznego lub wewnętrznego systemu infuzyjnego i mieć świadomość konieczności ochrony przed zakażeniami.

Należy uzyskać od producenta szczegółowe instrukcje dotyczące sposobu użycia pomp.

Wykazano, że Prialt jest chemicznie i fizycznie zgodny z implantowaną pompą Synchroned i zewnętrzną pompą CADD-Micro w przypadku wyżej podanych poziomów stężeń. Wykazano stabilność fizykochemiczną do użycia przez 14 dni w temperaturze 37°C w pompie Synchroned, jeśli pompa nie została wcześniej wystawiona na oddziaływanie produktu leczniczego. Z tego względu pierwszą wlaną partię produktu należy wymienić po upływie 14 dni.

Prialt zachowywał stabilność przez 60 dni w temperaturze 37°C w pompie Synchroned, która wcześniej była wystawiona na oddziaływanie produktu leczniczego. W przypadku pompy CADD-Micro wykazano stabilność przez 21 dni w temperaturze pokojowej.

Dane techniczne podawane są wyłącznie w celach informacyjnych i nie powinny ograniczać możliwości wyboru aparatury przez personel medyczny. Do podawania zykonytydu należy stosować odpowiedniki pomp Synchroned i CADD-Micro z oznaczeniem CE.

Pompy, które wcześniej wykorzystywano do podawania innych produktów leczniczych należy trzykrotnie przepłukać roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (niezawierającym środków konserwujących) przed napełnieniem zykonytydem. Należy ograniczyć dostawanie się powietrza do zbiornika lub wkładu pompy, gdyż tlen może spowodować rozkład zykonytydu.

Przed rozpoczęciem leczenia pompę wewnętrzną należy trzykrotnie przepłukać 2 ml roztworu 25 µg/ml. Stężenie leku Prialt w niewykorzystywanej wcześniej pompie może ulec zmniejszeniu z uwagi na adsorpcję na powierzchniach urządzenia i (lub) rozcieńczenie przez przestrzeń resztkową urządzenia. Z tego względu, po pierwszym użyciu preparatu Prialt zbiornik należy opróżnić i ponownie napełnić po 14 dniach. Następnie pompę należy opróżniać i ponownie napełniać co 60 dni.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Prialt 100 mikrogramów/ml roztwór do infuzji zykonotyd

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed podaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Prialt i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Prialt
3. Jak stosować lek Prialt
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Prialt
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Prialt i w jakim celu się go stosuje

Lek Prialt zawiera substancję czynną zykonytyd, która należy do grupy leków określanych mianem „analgetyków” lub „leków przeciwbólowych”. Prialt jest stosowany w leczeniu ciężkiego, długotrwałego bólu u osób dorosłych, u których konieczne jest dooportunowe podanie leku przeciwbólowego (wstrzyknięcie do przestrzeni otaczającej rdzeń kręgowy i mózg).

2. Informacje ważne przed podaniem leku Prialt

Kiedy nie podawać leku Prialt

- Jeśli pacjent ma uczulenie na zykonytyd lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli pacjent otrzymuje lek przeciwnowotworowy do przestrzeni wokół rdzenia kręgowego.
- Jeśli u pacjenta występowały w przeszłości próby samobójcze lub myśli samobójcze podczas stosowania zykonytydu.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Pacjentów należy poddać ocenie neuropsychiatrycznej przed rozpoczęciem, po rozpoczęciu i w trakcie podawania zykonytydu dooportunowo oraz natychmiast po wystąpieniu jakichkolwiek objawów depresji. Opiekunowie powinni niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpią objawy zdarzenia niepożądanego potencjalnie zagrażającego życiu.

Przed rozpoczęciem podawania leku Prialt należy omówić to z lekarzem.

- Obecnie skutki długotrwałego stosowania leku Prialt nie są dokładnie poznane i nie zostało wykluczone ryzyko działania toksycznego na rdzeń kręgowy. Jeśli niezbędne jest długotrwałe leczenie, konieczna może być obserwacja pacjenta (zgodnie z decyzją lekarza).
- Jeśli pacjent otrzymuje Prialt za pomocą pompy znajdującej się na zewnątrz ciała, istotną sprawą jest codzienna kontrola, czy nie występują jakieś objawy zakażenia w miejscu wprowadzenia rurki do ciała.
- W razie zaobserwowania jakichkolwiek objawów zakażenia wokół miejsca wprowadzenia rurki, takie jak zaczerwienienie skóry, obrzęk, ból lub wydzielina, należy o tym bezzwłocznie powiadomić lekarza i uzyskać odpowiednie leczenie zakażenia.

- Jeśli pojawi się bolesność wokół miejsca wprowadzenia rurki, bez objawów zakażenia, należy jak najszybciej zasięgnąć porady lekarza, ponieważ ból ten może być wczesnym objawem zakażenia.
- Jeśli odłączy się dowolna część przewodów infuzyjnych, gdy pacjent otrzymuje Prialt za pomocą pompy znajdującej się na zewnątrz ciała, należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką.
- Następujące objawy mogą wskazywać na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych: wysoka temperatura, ból głowy, sztywność karku, uczucie zmęczenia, stan splątania, złe samopoczucie, wymioty lub sporadycznie napady drgawek. Jeśli wystąpi którykolwiek z wyżej wymienionych objawów, należy bezzwłocznie powiadomić o tym lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek niepożądane zmiany w myśleniu, nastroju lub pamięci, należy powiadomić lekarza prowadzącego.
- Jeśli pacjent otrzymuje chemioterapię, należy powiadomić o tym lekarza prowadzącego.
- U pacjenta może zwiększyć się we krwi aktywność enzymu nazywanego kinazą kreatynową. Chociaż zazwyczaj nie wywołuje to żadnych objawów lub problemów, lekarz może kontrolować jego aktywność. Ponadto u pacjenta mogą czasami występować problemy z mięśniami. Należy wówczas natychmiast powiadomić lekarza, który może zdecydować o przerwaniu stosowania leku Prialt.
- Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeżeli po przyjęciu leku wystąpi którykolwiek z następujących objawów: nagle świszczenie podczas oddychania, trudności z oddychaniem, ból w klatce piersiowej, obrzęk powiek, twarzy lub warg, wysypka lub swędzenie (w szczególności, jeżeli obejmuje całe ciało). Mogą to być objawy reakcji alergicznej.
- U pacjentów z silnym długotrwałym bólem odnotowuje się wyższe wskaźniki samobójstw i prób samobójczych niż w ogólnej populacji. Prialt może wywołać lub nasilić depresję u podatnych pacjentów. Jeżeli u pacjenta występuje lub występowała w przeszłości depresja, powinien, poinformować o tym pracownika fachowego personelu medycznego przed rozpoczęciem przyjmowania leku Prialt. Jeżeli po rozpoczęciu stosowania leku Prialt u pacjenta nasili się depresja lub wystąpią jakiegokolwiek inne objawy wpływające na nastrój, powinien poinformować o tym pracownika fachowego personelu medycznego.
- W czasie leczenia u pacjenta może wystąpić senność lub pacjent może nie być w pełni świadomy otoczenia. Jeżeli się to wydarzy, należy natychmiast powiadomić lekarza, który może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.

Dzieci i młodzież

Lek Prialt jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

Lek Prialt a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować (na przykład: baklofen stosowany w leczeniu spastyczności mięśni, klonidyna stosowana w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi, bupiwakaina stosowana w znieczuleniu miejscowym, morfina stosowana w leczeniu bólu, propofol stosowany w znieczuleniu ogólnym lub jakiegokolwiek inny lek podawany dooponowo (wstrzyknięcie w przestrzeń otaczającą rdzeń kręgowy i mózg)). W przypadku stosowania leku Prialt w połączeniu z niektórymi innymi lekami przeciwbólowymi może wystąpić senność.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Lek Prialt nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Istnieją doniesienia, że stosowanie leku Prialt powoduje dezorientację i senność. Przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyny należy zasięgnąć porady lekarza.

Lek Prialt zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na maksymalną dawkę dooportuną (21,6 mikrograma/dobę), to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Prialt

Leczenie lekiem Prialt będzie nadzorować lekarz posiadający doświadczenie w zakresie podawania leków do przestrzeni wokół rdzenia kręgowego oraz stosowania wewnętrznych i zewnętrznych pomp infuzyjnych.

Zalecana dawka początkowa wynosi *nie więcej niż* 2,4 mikrograma na dobę. Lekarz może dostosować dawkę leku Prialt bardzo wolno, w zależności od nasilenia bólu, zwiększając dawkę o nie więcej niż 2,4 mikrograma/dobę. Maksymalna dawka wynosi 21,6 mikrograma/dobę. W początkowej fazie leczenia lekarz może zwiększać dawkę 1-2 razy w tygodniu lub częściej. W razie potrzeby dawka może zostać zmniejszona lub lek odstawiony, jeśli działania niepożądane będą zbyt silne.

Lek Prialt jest podawany w bardzo wolnym ciągłym wstrzyknięciu do przestrzeni otaczającej rdzeń kręgowy (podanie dooportunowe). Lek podawany będzie w powolnym, ciągłym wlewie z pompy wszczepionej do ściany jamy brzusznej lub umieszczonej na zewnątrz ciała w kieszonce na pasku. Lekarz omówi z pacjentem, jaki rodzaj pompy byłby najodpowiedniejszy w konkretnym przypadku i kiedy należy ponownie napełnić pompę.

Uśmierzanie bólu można osiągnąć stopniowo, bardzo powoli dobierając dawkę leku Prialt. Jeśli pacjent nadal odczuwa zbyt silny ból mimo przyjmowania leku Prialt lub objawy niepożądane są zbyt uciążliwe, należy o tym porozmawiać z lekarzem.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Prialt lekarz może zdecydować o powolnym wycofaniu dooportunowego leczenia opioidowymi lekami przeciwbólowymi (inny rodzaj produktów leczniczych stosowanych w leczeniu bólu) i zastąpieniu ich alternatywnymi produktami leczniczymi o działaniu przeciwbólowym.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Prialt

W przypadku podania większej dawki leku Prialt niż wskazana przez lekarza u pacjenta może wystąpić złe samopoczucie z takimi objawami jak: stan splątania, zaburzenia mowy, trudności z doбором słów, nadmierne drżenie, uczucie pustki w głowie, nadmierna senność, niekorzystne samopoczucie lub stan chorobowy. W takim przypadku należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem lub szpitalem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie objawy niepożądane

W przypadku wystąpienia ciężkich objawów niepożądanych należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ konieczne może być natychmiastowe rozpoczęcie leczenia.

- Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (może wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób) – jest to zapalenie powłok mózgu i rdzenia kręgowego wywołane przez zakażenie. Do objawów zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych zalicza się ból głowy, sztywność karku, niechęć do jasnego światła, gorączkę, wymioty, splątanie oraz senność.

- Drgawki (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób) – drgawki (napady padaczkowe) są to niekontrolowane, szybkie wstrząsy ciała. Podczas drgawek mięśnie pacjenta napinają się i rozluźniają w następujących po sobie cyklach. Pacjent może stracić przytomność.
- Myśli samobójcze lub próby samobójcze (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób).
- Rabdomioliza (może wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób) – jest to rozpad włókien mięśniowych, co może prowadzić do uszkodzenia nerek. Do objawów rabdomiolizy zalicza się nieprawidłowy kolor moczu (brązowy), zmniejszenie produkcji moczu, osłabienie mięśni, ból mięśni oraz napięcie mięśni.
- Śpiączka (może wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób) – stan braku świadomości połączony z brakiem reaktywności lub trudnościami z wybudzeniem.
- Anafilaksja (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) - jest to ciężka reakcja alergiczna, która objawia się nagłym świszczeniem podczas oddychania, trudnościami z oddychaniem, bólem w klatce piersiowej, obrzękiem powiek, twarzy lub warg, wysypką i swędzeniem (w szczególności, jeżeli obejmuje całe ciało).

Inne objawy niepożądane

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

Stan splątania, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, bóle głowy, szybkie ruchy gałek ocznych w tę i z powrotem, utrata lub zaburzenia pamięci (roztargnienie), wymioty, nudności, ogólne osłabienie i senność.

Często (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 osoby 10)

Utrata apetytu, lęki lub nasilenie się stanów lękowych, omamy, trudności z zaśnięciem lub kontynuacją snu, pobudzenie, dezorientacja, depresja lub zaostrzenie depresji, nerwowość, wahania nastroju, zmiany stanu psychicznego (zaburzenia myślenia, splątanie), paranoja, drażliwość, nasilenie się stanu splątania, trudności z nauką, zapamiętywaniem i myśleniem, brak lub upośledzenie odruchów, problemy z wypowiedzaniem lub rozumieniem słów, mowa zamazana, trudności z mową lub utratę umiejętności wysławiania się, spowolnienie, zaburzenia równowagi lub koordynacji, wrażenie pieczenia, nasilone nieprawidłowe czucie, spadek poziomu świadomości (brak reakcji lub pacjent prawie nieprzytomny), uspokojenie polekowe, trudności z koncentracją, zaburzenia węchu, zaburzenia lub zanik smaku, drżenie, uczucie mrowienia, podwójne widzenie, zaburzenia widzenia, nietolerancja światła, szumy uszne (dzwonienie w uszach), zawroty głowy lub wrażenie wirowania, uczucie pustki w głowie lub zawroty głowy w pozycji stojącej, niskie ciśnienie krwi, duszność, suchość ust, ból brzucha, nasilenie się nudności, biegunka, zaparcie, pocenie się, świąd, osłabienie mięśni, skurcze mięśni, kurcze mięśni, ból mięśni lub stawów, trudności lub bolesność podczas oddawania moczu, trudności z rozpoczęciem lub kontrolowaniem oddawania moczu, chwiejność, upadki, ból lub zaostrzenie bólu, uczucie zmęczenia, uczucie zimna, pocenie się twarzy, kończyn dolnych lub stóp, ból w klatce piersiowej, zmiany wyników badania krwi, upośledzenie umysłowe i zmniejszenie masy ciała.

Niezbyt często (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 osoby na 100)

Zakażenie krwi, majaczenie (uczucie splątania), zaburzenia psychotyczne (myślenie i postrzeganie odbiegające od normy), nieporządek myśli, niezwykle sny, niespójność (niemożność sensownego zachowania), utrata przytomności, stupor (brak kontaktu, trudności z wybudzeniem), udar, encefalopatia (zaburzenia związane z mózgiem), agresja, nienormalny rytm serca, trudności w oddychaniu, niestrawność, wysypka, zapalenie mięśni, ból pleców, drganie mięśni, ból szyi, ostra niewydolność nerek, nietypowy zapis pracy serca w EKG, podwyższona temperatura ciała, trudności z chodzeniem.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio

do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Prialt

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku tekturowym po skrócie ‘Termin ważności (EXP)’. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Wykazano stabilność fizykochemiczną produktu do użycia przez 60 dni w temperaturze 37°C.

Ze względów mikrobiologicznych, produkt po rozcieńczeniu należy przenieść natychmiast do pompy infuzyjnej. Jeśli roztwór nie zostanie wykorzystany od razu, za okres i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Zwykle nie należy przechowywać leku dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C–8°C, chyba że rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się odbarwienie, zmętnienie lub cząstki stałe w roztworze.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Prialt

- Substancją czynną jest zykonytyd.
- Jeden mililitr roztworu zawiera 100 mikrogramów zykonytydu (w postaci octanu zykonytydu).
- Każda fiolka o objętości 1 ml zawiera 100 mikrogramów leku; każda fiolka o objętości 2 ml zawiera 200 mikrogramów leku; każda fiolka o objętości 5 ml zawiera 500 mikrogramów leku.
- Pozostałe składniki to: metionina, sodu chlorek, woda do wstrzykiwań, kwas chlorowodorowy i sodu wodorotlenek.

Jak wygląda lek Prialt i co zawiera opakowanie

Prialt jest roztworem do infuzji (wlewu dożylnego). Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny. Prialt jest dostępny w opakowaniach zawierających pojedynczą fiolkę o objętości 1 ml, 2 ml lub 5 ml. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny:

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Hohenzollerndamm 150-151
14199 Berlin
Niemcy

Wytwórca:

HWI development GmbH
Straßburger Straße 77
77767 Appenweier
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

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)

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

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)

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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)

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Prialt jest dostarczany w postaci przezroczystego, bezbarwnego roztworu w fiolkach jednorazowego użytku. Przed podaniem lek należy skontrolować wzrokowo pod kątem obecności rozpuszczonych zanieczyszczeń i odbarwień. Roztworu nie należy stosować w przypadku stwierdzenia odbarwienia lub zmętnienia lub zaobserwowania rozpuszczonych zanieczyszczeń.

Do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Jeśli konieczne jest rozcieńczenie leku, Prialt należy przed użyciem rozcieńczyć w warunkach aseptycznych roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań niezawierającym środków konserwujących. Stężenie roztworu stosowanego w pompie infuzyjnej nie może być mniejsze niż 5 µg/ml zykonytydu w pompie zewnętrznej i 25 µg/ml w pompie wewnętrznej.

Podczas sporządzania i obchodzenia się z roztworem do wlewu oraz ponownego napełnienia pompy należy stosować zasady ścisłej aseptyki. Pacjent i pracownicy służby zdrowia powinni być zaznajomieni ze sposobem obsługi zewnętrznego lub wewnętrznego systemu infuzyjnego i mieć świadomość konieczności ochrony przed zakażeniami.

Należy uzyskać od producenta szczegółowe instrukcje dotyczące sposobu użycia pomp.

Wykazano, że Prialt jest chemicznie i fizycznie zgodny z implantowaną pompą Synchroned i zewnętrzną pompą CADD-Micro w przypadku wyżej podanych poziomów stężeń. Wykazano stabilność fizykochemiczną do użycia przez 14 dni w temperaturze 37°C w pompie Synchroned, jeśli pompa nie została wcześniej wystawiona na oddziaływanie produktu leczniczego. Z tego względu pierwszą wlaną partię produktu należy wymienić po upływie 14 dni.

Prialt zachowywał stabilność przez 60 dni w temperaturze 37°C w pompie Synchroned, która wcześniej była wystawiona na oddziaływanie produktu leczniczego. W przypadku pompy CADD-Micro wykazano stabilność przez 21 dni w temperaturze pokojowej.

Dane techniczne podawane są wyłącznie w celach informacyjnych i nie powinny ograniczać możliwości wyboru aparatury przez personel medyczny. Do podawania zykonytydu należy stosować odpowiedniki pomp Synchroned i CADD-Micro z oznaczeniem CE.

Pompy, które wcześniej wykorzystywano do podawania innych produktów leczniczych należy trzykrotnie przepłukać roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (niezawierającym środków konserwujących) przed napełnieniem zykonytydem. Należy ograniczyć dostawanie się powietrza do zbiornika lub wkładu pompy, gdyż tlen może spowodować rozkład zykonytydu.

Przed rozpoczęciem leczenia pompę wewnętrzną należy trzykrotnie przepłukać 2 ml roztworu 25 µg/ml. Stężenie leku Prialt w niewykorzystywanej wcześniej pompie może ulec zmniejszeniu z uwagi na adsorpcję na powierzchniach urządzenia i (lub) rozcieńczenie przez przestrzeń resztkową urządzenia. Z tego względu, po pierwszym użyciu preparatu Prialt zbiornik należy opróżnić i ponownie napełnić po 14 dniach. Następnie pompę należy opróżniać i ponownie napełniać co 60 dni.