

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 zawiera 500 µg zykonytydu (w postaci octanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przejrysty, bezbarwny roztwór nie zawierający widocznych zanieczyszczeń.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zykonotyld 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.

Dawkowanie

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku ≥ 65 . roku życia)

Dawkowanie zykonytydu należy rozpocząć od dawki 2,4 µg na dobę i dostosować u poszczególnych pacjentów indywidualnie zależnie od odpowiedzi analgetycznej pacjenta i reakcji niepożądanych. Dawkę należy zwiększać u pacjentów skokowo o $\leq 2,4$ µg na dobę, do maksymalnej dawki 21,6 µg na dobę. Minimalny odstęp między kolejnymi zwiększeniami dawek wynosi 24 godziny, zalecany odstęp, ze względów bezpieczeństwa, wynosi 48 godzin lub więcej. W razie konieczności dawkę można dowolnie zmniejszyć (włącznie ze wstrzymaniem wlewów), aby opanować reakcje niepożądane. Około 75% pacjentów, u których występuje zadowalająca odpowiedź na leczenie, wymaga dawki $\leq 9,6$ µg na dobę.

Zykonotyld 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. 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 nie zawierającym środków konserwujących (patrz punkt 6.6).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

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

Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie dooponowe

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).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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 przedkliniczne dotyczące tego zdarzenia są ograniczone (patrz punkt 5.3). Z tego powodu należy zachować ostrożność w trakcie długotrwałego stosowania leku.

Droga podania

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.

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.

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 zykonytydu 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

Zykonytydu 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 na lek. Do najczęściej odnotowywanych reakcji niepożądanych na lek 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

Wszystkie reakcje niepożądane na lek odnotowane w badaniach klinicznych podawania zykonytydu dooponowo (krótko- i długotrwale) są wymienione poniżej w kolejności częstości ich występowania.

Bardzo częste ($\geq 1/10$)

Częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt częste: posocznica, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częste: utrata apetytu, jadłowstręt

Zaburzenia psychiczne

Bardzo częste: stan splątania

Częste: lęk, omamy słuchowe, bezsenność, pobudzenie, dezorientacja, omamy, omamy wzrokowe, depresja, paranoja, drażliwość, nasilenie depresji, nerwowość, zaburzone poczucie odpowiedzialności, zmiany stanu psychicznego, nasilenie lęków, nasilenie stanu splątania

Niezbyt częste: majaczenie, zaburzenia psychiczne, myśli samobójcze, próba samobójcza, zahamowanie myślenia, niezwykle sny, [agresja](#)

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo częste: zawroty głowy, oczopląs, zaburzenia pamięci, bóle głowy, senność

Częste: 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

Niezbyt częste: niespójność, utrata świadomości, śpiączka, stupor, drgawki, udar naczyniowy mózgu, encefalopatia

Zaburzenia oka

Bardzo częste: niewyraźne widzenie

Częste: widzenie podwójne, zaburzenia widzenia, światłowstręt

Zaburzenia ucha i błędnika

Częste: zawroty głowy pochodzenia obwodowego, szумы uszne

Zaburzenia serca

Niezbyt częste: migotanie przedsionków

Zaburzenia naczyniowe

Częste: hipotonia ortostatyczna, niedociśnienie

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Częste: duszność

Niezbyt częste: niewydolność oddechowa

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo częste: nudności, wymioty

Częste: biegunka, suchość ust, zaparcie, nasilenie nudności, ból w górnej części brzucha

Niezbyt częste: niestrawność

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częste: świąd, nasilone pocenie się

Niezbyt częste: wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częste: ból kończyn, bóle mięśni, skurcze mięśni, kurcze mięśni, osłabienie mięśni, bóle stawów, obrzęki obwodowe

Niezbyt częste: rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza), zapalenie mięśni, ból pleców, drganie mięśni, ból karku

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częste: zatrzymanie moczu, trudności w oddawaniu moczu, dyzuria, nietrzymanie moczu

Niezbyt częste: ostra niewydolność nerek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo częste: zaburzenia chodu, osłabienie

Częste: zmęczenie, gorączka, letarg, obrzęk obwodowy, zeszywnienie mięśni, upadek, ból klatki piersiowej, wrażenie chłodu, ból, chwiejność, nasilenie się bólu

Niezbyt częste: trudności podczas chodzenia

Badania

Częste: zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, zmniejszenie masy ciała

Niezbyt częste: nieprawidłowości w elektrokardiogramie, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i izoenzymu MM kinazy kreatynowej we krwi, podwyższona temperatura ciała

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. Zaleca się, aby pacjenci przed rozpoczęciem i po zakończeniu leczenia zykonytydem podawanym dooponowo poddawani byli ocenie neuropsychiatrycznej (patrz punkt 4.4).

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 na godzinę), 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 nocyceptywnych 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.

Rezultat działania farmakodynamicznego

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 około 24-godzinnym opóźnieniem. Uwzględniając wystąpienie działania przeciwbólowego i reakcji niepożądanych na lek w podobnych dawkach, zalecany odstęp między kolejnymi zwiększeniami dawki wynosi 48 godzin lub więcej. W razie konieczności dawkę można dowolnie zmniejszyć (w tym wstrzymać wlew), aby opanować reakcje niepożądane na lek.

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 wynosi około 6,0 µg na dobę, a u około 75% pacjentów, u których następuje odpowiedź, konieczna jest dawka $\leq 9,6$ µg na dobę. Aby ograniczyć częstość występowania poważnych reakcji niepożądanych, zaleca się maksymalną dawkę wynoszącą 21,6 µg na 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 reakcji na lek, należy rozważyć kontrolę drożności cewnika dooponowego.

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 pierwszorzędowy 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

Parametr	Początkowy przydział do leczenia		Wartość p
	Zykonotyd (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 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.
SD – odchylenie standardowe.

Wyniki skuteczności leczenia z badania 96-002

Parametr	Początkowy przydział do leczenia		Wartość p
	Zykonotyd (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 dostosowywania dawki w mm (SD)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź ^a (%)	57 (33,7%)	11 (12,8%)	< 0,001
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 zykonotydu pod koniec okresu dostosowywania dawki.

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 działań niepożądanych.

Wyniki skuteczności leczenia z badania 301

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
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.

SD – odchylenie standardowe.

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 morfiną 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 zdarzenia niepożądane (np. omamy, reakcje

paranoidalne) lub konieczność odstawienia leku z powodu nasilonych zdarzeń niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

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

Zykonytyd 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 zykonytyd 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 zykonytydu. Nie dokonano oceny aktywności biologicznej różnych przewidywanych produktów rozkładu proteolitycznego. Jest mało prawdopodobne, aby produkty rozkładu zykonytydu 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 (zykonytydu).

Eliminacja

Średni klirens zykonytydu (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 zykonytyd 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 zykonytydu 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. Zykonytyd jest peptydem o względnie niewielkiej masie cząsteczkowej (m.cz. = 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 zykonytydu.

Inne specjalne grupy pacjentów

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego maksymalną ekspozycję u człowieka, 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 farmakologicznego zykonytydu, 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. Zykonytyd 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 dooponowej 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 dooponowo.

Zykonotyd 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.

Ocena ryzyka dla środowiska

Przeprowadzona na zykonotydzie ocena ekspozycji środowiska wykazała, że zykonotyd nie stanowi zagrożenia dla środowiska.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Fiolka przed otwarciem

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 przy przechowywaniu

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 jednorazowego użytku ze szkła typu I z zatyczkami z kauczuku butylowego powlekanego polimerem fluorowym.

Każda fiolka zawiera 20 ml roztworu do infuzji.

Jedna fiolka w pudełku tekturowym.

6.6 Szczególne 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 nie zawierającym 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.

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.

Należy uzyskać od producenta szczegółowe instrukcje dotyczące sposobu użycia pomp. Do podawania leku 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 (nie zawierającym 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.

Prialt jest przezroczystym i bezbarwnym roztworem. Przed podaniem leku 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

Eisai Ltd.,
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Herts
AL10 9SN
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 lutego 2005
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 lutego 2010

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).

Fiolka 1 ml: każda fiolka zawiera 100 µg zykonytydu (w postaci octanu).

Fiolka 2 ml: każda fiolka zawiera 200 µg zykonytydu (w postaci octanu).

Fiolka 5 ml: każda fiolka zawiera 500 µg zykonytydu (w postaci octanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór nie zawierający widocznych zanieczyszczeń.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zykonytyd 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.

Dawkowanie

Dorośli (w tym pacjenci w podeszłym wieku ≥ 65 . roku życia)

Dawkowanie zykonytydu należy rozpocząć od dawki 2,4 µg na dobę i dostosować u poszczególnych pacjentów indywidualnie zależnie od odpowiedzi analgetycznej pacjenta i reakcji niepożądanych. Dawkę należy zwiększać u pacjentów skokowo o $\leq 2,4$ µg na dobę, do maksymalnej dawki 21,6 µg na dobę. Minimalny odstęp między kolejnymi zwiększeniami dawek wynosi 24 godziny, zalecany odstęp, ze względów bezpieczeństwa, wynosi 48 godzin lub więcej. W razie konieczności dawkę można dowolnie zmniejszyć (włącznie ze wstrzymaniem wlewów), aby opanować reakcje niepożądane. Około 75% pacjentów, u których występuje zadowalająca odpowiedź na leczenie, wymaga dawki $\leq 9,6$ µg na dobę.

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. Zewnętrzny system

cewnikowy powinien być stosowany tylko w przypadku braku możliwości zastosowania cewnika wewnętrznego.

Jeśli wymagane jest podanie małych dawek zykonotydu, na przykład w początkowej fazie dostosowywania dawki, zykonotyd należy przed użyciem rozcieńczyć roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do iniekcji nie zawierającym środków konserwujących (patrz punkt 6.6).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności zykonotydu u dzieci w wieku od 0 do 18 lat.

Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie dooponowe

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).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Długotrwałe stosowanie

Chociaż zykonotyd 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 przedkliniczne dotyczące tego zdarzenia są ograniczone (patrz punkt 5.3). Z tego powodu należy zachować ostrożność w trakcie długotrwałego stosowania leku.

Droga podania

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 zykonotydu. 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.

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.

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 jądłowstręt 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 zykonytydu 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

Zykonotydu wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Zykonotyd 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 zykonotydu 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 na lek. Do najczęściej odnotowywanych reakcji niepożądanych na lek 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

Wszystkie reakcje niepożądane na lek odnotowane w badaniach klinicznych podawania zykonotydu dooponowo (krótko- i długotrwale) są wymienione poniżej w kolejności częstości ich występowania.

Bardzo częste ($\geq 1/10$)

Częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt częste: posocznica, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częste: utrata apetytu, jadłowstręt

Zaburzenia psychiczne

Bardzo częste: stan splątania

Częste: lęk, omamy słuchowe, bezsenność, pobudzenie, dezorientacja, omamy, omamy wzrokowe, depresja, paranoja, drażliwość, nasilenie depresji, nerwowość, zaburzone poczucie odpowiedzialności, zmiany stanu psychicznego, nasilenie lęków, nasilenie stanu splątania

Niezbyt częste: majaczenie, zaburzenia psychotyczne, myśli samobójcze, próba samobójcza, zahamowanie myślenia, niezwykle sny, **agresja**

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo częste: zawroty głowy, oczopląs, zaburzenia pamięci, bóle głowy, senność

Częste: 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

Niezbyt częste: niespójność, utrata świadomości, śpiączka, stupor, drgawki, udar naczyniowy mózgu, encefalopatia

Zaburzenia oka

Bardzo częste: niewyraźne widzenie

Częste: widzenie podwójne, zaburzenia widzenia, światłowstręt

Zaburzenia ucha i błędnika

Częste: zawroty głowy pochodzenia obwodowego, szumy uszne

Zaburzenia serca

Niezbyt częste: migotanie przedsionków

Zaburzenia naczyniowe

Częste: hipotonia ortostatyczna, niedociśnienie

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Częste: duszność

Niezbyt częste: niewydolność oddechowa

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo częste: nudności, wymioty

Częste: biegunka, suchość ust, zaparcie, nasilenie nudności, ból w górnej części brzucha

Niezbyt częste: niestrawność

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częste: świąd, nasilone pocenie się

Niezbyt częste: wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częste: ból kończyn, bóle mięśni, skurcze mięśni, kurcze mięśni, osłabienie mięśni, bóle stawów, obrzęki obwodowe

Niezbyt częste: rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza), zapalenie mięśni, ból pleców, drganie mięśni, ból karku

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częste: zatrzymanie moczu, trudności w oddawaniu moczu, dyzuria, nietrzymanie moczu

Niezbyt częste: ostra niewydolność nerek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo częste: zaburzenia chodu, osłabienie

Częste: zmęczenie, gorączka, letarg, obrzęk obwodowy, zeszywnienie mięśni, upadek, ból klatki piersiowej, wrażenie chłodu, ból, chwiejność, nasilenie się bólu

Niezbyt częste: trudności podczas chodzenia

Badania

Częste: zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, zmniejszenie masy ciała

Niezbyt częste: nieprawidłowości w elektrokardiogramie, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i izoenzymu MM kinazy kreatynowej we krwi, podwyższona temperatura ciała

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 odstawić lek. Należy jednak

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. Zaleca się, aby pacjenci przed rozpoczęciem i po zakończeniu leczenia zykonytydem podawanym dooponowo poddawani byli ocenie neuropsychiatrycznej (patrz punkt 4.4).

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 na godzinę), 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 jadle 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 nocyceptywnych 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.

Rezultat działania farmakodynamicznego

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 około 24-godzinnym opóźnieniem. Uwzględniając wystąpienie działania przeciwbólowego i reakcji niepożądanych na lek w podobnych dawkach, zalecany odstęp między kolejnymi zwiększeniami dawki wynosi 48 godzin lub więcej. W razie konieczności dawkę można dowolnie zmniejszyć (w tym wstrzymać wlew), aby opanować reakcje niepożądane na lek.

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 wynosi około $6,0 \mu\text{g}$ na dobę, a u około 75% pacjentów, u których następuje odpowiedź, konieczna jest dawka $\leq 9,6 \mu\text{g}$ na dobę. Aby ograniczyć częstość występowania poważnych reakcji niepożądanych, zaleca się maksymalną dawkę wynoszącą $21,6 \mu\text{g}$ na dobę. W badaniach klinicznych zaobserwowano jednak, że pacjenci, którzy tolerują dawki $21,6 \mu\text{g}$ na dobę, po powolnym dostosowywaniu dawki w okresie 3-4 tygodni, na ogół tolerują dawki do $48,0 \mu\text{g}$ 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 reakcji na lek, należy rozważyć kontrolę drożności cewnika dooponowego.

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 pierwszorzędowy 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

Parametr	Początkowy przydział do leczenia		Wartość p
	Zykonotyd (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 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) $\geq 30\%$ 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.

SD – odchylenie standardowe.

Wyniki skuteczności leczenia z badania 96-002

Parametr	Początkowy przydział do leczenia		Wartość p
	Zykonotyd (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 dostosowywania dawki w mm (SD)	31,2 (± 38,69)	6,0 (± 42,84)	< 0,001
Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź ^a (%)	57 (33,7%)	11 (12,8%)	< 0,001
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) $\geq 30\%$ 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 zykonotydu pod koniec okresu dostosowywania dawki.

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 działań niepożądanych.

Wyniki skuteczności leczenia z badania 301

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
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.

SD – odchylenie standardowe.

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 morfiną 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 zdarzenia niepożądane (np. omamy, reakcje

paranoidalne) lub konieczność odstawienia leku z powodu nasilonych zdarzeń niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

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

Zykonytyd 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 zykonytyd 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 zykonytydu. Nie dokonano oceny aktywności biologicznej różnych przewidywanych produktów rozkładu proteolitycznego. Jest mało prawdopodobne, aby produkty rozkładu zykonytydu 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 (zykonytydu).

Eliminacja

Średni klirens zykonytydu (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 zykonytyd 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 zykonytydu 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. Zykonytyd jest peptydem o względnie niewielkiej masie cząsteczkowej (m.cz. = 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 zykonytydu.

Inne specjalne grupy pacjentów

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego maksymalną ekspozycję u człowieka, 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 farmakologicznego zykonytydu, 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. Zykonytyd 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 dooponowej 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 dooponowo.

Zykonotyd 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.

Ocena ryzyka dla środowiska

Przeprowadzona na zykonotydzie ocena ekspozycji środowiska wykazała, że zykonotyd nie stanowi zagrożenia dla środowiska.

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

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Fiolka przed otwarciem
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 przy przechowywaniu

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 jednorazowego użytku ze szkła typu I z zatyczkami z kauczuku butylowego powlekanego polimerem fluorowym.

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

Jedna fiolka w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne 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 nie zawierającym 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.

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.

Należy uzyskać od producenta szczegółowe instrukcje dotyczące sposobu użycia pomp. Do podawania leku 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 (nie zawierającym 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.

Prialt jest przezroczystym i bezbarwnym roztworem. Przed podaniem leku 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

Eisai Ltd.,
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Herts
AL10 9SN
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) 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 / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 lutego 2005
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 lutego 2010

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(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Eisai Manufacturing Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Herts
AL10 9SN
Wielka Brytania

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Nie dotyczy

PSUR

Okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR) należy przedstawiać co rok do czasu innego uzgodnienia z CHMP.

• WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU

Nie dotyczy.

• SZCZEGÓŁOWE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z Artykułem 14(8) Rozporządzenia (KE) Nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona, w określonych ramach czasowych, następujące czynności:

Opis	Termin
Zostanie przeprowadzone otwarte badanie rejestrowe po dopuszczeniu do obrotu (PRIME) mające na celu ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa zykonytydu podawanego dooponowo z powodu przewlekłego ciężkiego bólu nowotworowego i nienowotworowego. Zostaną przeprowadzone analizy wyników leczenia z uwzględnieniem etiologii bólu (nowotwory, nienowotwory), mechanizmu bólu (neuropatyczny, nieneuropatyczny) oraz nasilenia bólu (początkowy wynik poniżej lub powyżej 50 mm na skali VASPI). Rejestr będzie pomocny w ustaleniu wskazań do klinicznego stosowania zykonytydu, np. optymalnego sposobu dawkowania oraz pomocniczo w badaniu ewentualnego rozwoju tolerancji. Pod uwagę zostanie wzięte także skojarzone zastosowanie zykonytydu z morfiną lub baklofenem i lekami doraźnymi, ocena jakości życia zależna od stanu zdrowia oraz analiza działań niepożądanych. Kwalifikacja do	Coroczne uaktualnienie dostarczane w czasie przeprowadzanej co rok ponownej oceny. Zgłoszenie końcowego raportu

Opis	Termin
rejestru będzie prowadzona do czasu, gdy co najmniej 150 pacjentów otrzyma produkt Prial. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien co roku przekazywać uaktualnienia dotyczące kwalifikacji pacjentów do rejestru PRIME w chwili dokonywania corocznej ponownej oceny oraz analiz roboczych. To badanie rozpoczęto w marcu 2008 r. Po finalizacji badania klinicznego podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany przedłożyć do CHMP raport końcowy z badania oraz rozważyć konieczność przedłożenia zmian do ChPL wynikających z różnych istotnych przyczyn wyłaniających się w trakcie badania.	dotyczącego badania, jeżeli przynajmniej 150 pacjentów otrzyma produkt Prial.

- **ZOBOWIĄZANIE DO WYKONANIA CZYNNOŚCI PO WPROWADZENIU DO OBROTU**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

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

Prialt 25 mikrogramów/ml roztwór do infuzji
zykonotyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każdy ml zawiera 25 mikrogramów zykonotydu (w postaci octanu) (500 mikrogramów w fiolce),

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

metioninę, chlorek sodu, wodę do wstrzykiwań, kwas chlorowodorowy i wodorotlenek sodu

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji.

1 fiolka zawierająca 20 ml
20ml
500 mikrogramów

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) 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

Eisai Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
Herts
AL10 9SN
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/302/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Prialt 25 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**

20 ml
500 µg

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prial 100 mikrogramów/ml roztwór do infuzji
zykonotyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ml:

Każdy ml zawiera 100 mikrogramów zykonytydu (w postaci octanu) (100 mikrogramów w fiolce),

2 ml:

Każdy ml zawiera 100 mikrogramów zykonytydu (w postaci octanu) (200 mikrogramów w fiolce),

5 ml:

Każdy ml zawiera 100 mikrogramów zykonytydu (w postaci octanu) (500 mikrogramów w fiolce),

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

metioninę, chlorek sodu, wodę do wstrzykiwań, kwas chlorowodorowy i wodorotlenek sodu

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji.

1 ml:

1 fiolka zawierająca 1 ml
1ml
100 mikrogramów

2 ml:

1 fiolka zawierająca 2 ml
2ml
200 mikrogramów

5 ml:

1 fiolka zawierająca 5 ml
5ml
500 mikrogramów

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) 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
--

Eisai Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
Herts
AL10 9SN
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) 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 z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) 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

2 ml:
2 ml
200 µg

5 ml:
5 ml
500 µg

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 zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Prialt i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem 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 zykonotyd, 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 zastosowaniem leku Prialt

Kiedy nie stosować leku Prialt

- Jeśli pacjent ma uczulenie na zykonotyd lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- Jeśli pacjent otrzymuje lek przeciwnowotworowy do przestrzeni wokół rdzenia kręgowego.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Prialt należy zwrócić się do lekarza

- 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.
- 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.
 - W badaniach klinicznych dotychczas nie obserwowano ciężkich reakcji alergicznych. Jednakże, nie można z całą pewnością stwierdzić, że ciężka reakcja alergiczna nie wystąpi u pacjenta przyjmującego lek Prialt. Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeżeli po przyjęciu leku wystąpi którykolwiek z następujących objawów: nagłe świszczanie podczas oddychania, trudności z oddychaniem, ból w klatce piersiowej, obrzęk powiek, twarzy lub warg, wysypka lub swędzenie (w szczególności, jeżeli obejmuje całe ciało).
 - 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.
 - 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.

Inne leki i Prialt

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować (na przykład: baklofen stosowany w leczeniu spastyczności mięśni, klonidyna stosowana w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi, bupiwakaina stosowana w znieczuleniu miejscowym lub propofol stosowany w znieczuleniu ogólnym). W przypadku stosowania leku Prialt w połączeniu z niektórymi innymi lekami przeciwbólowymi może wystąpić senność.

Ciąża i karmienie piersią

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

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku powinna poradzić się lekarza.

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.

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 to nie więcej niż 2,4 mikrograma na dobę. Lekarz dostosuje dawkę leku Prialt w zależności od nasilenia bólu, zwiększając dawkę w skokowo o $\leq 2,4$ mikrograma na dobę. Maksymalna dawka wynosi 21,6 mikrograma na dobę. W początkowej fazie leczenia lekarz może zwiększać dawkę co 1-2 dni lub po dłuższych odstępach. 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. 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.

Jeśli pacjent nadal odczuwa zbyt silny ból mimo stosowania 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 dooponowego leczenia opioidowymi lekami przeciwbólowymi (inny rodzaj produktów leczniczych stosowanych w leczeniu bólu) i zastąpieniu ich alternatywnymi produktami leczniczymi o działaniu przeciwbólowym.

Zastosowanie 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.

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 (występuje u 1 do 10 użytkowników na 1 000) – 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 (występują u 1 do 10 użytkowników na 1 000) – 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 (występują u 1 do 10 użytkowników na 1 000).
- Rabdomioliza (występuje u 1 do 10 użytkowników na 1 000) – jest to rozpad włókien mięśniowych, co może prowadzić do uszkodzenia nerek. Do objawów rabdomiolizy zalicza się nieprawidłowy kolor moczu (ciemnoczerwony lub w kolorze napoju cola), zmniejszenie produkcji moczu, osłabienie mięśni, ból mięśni oraz napięcie mięśni.
- Śpiączka (występuje u 1 do 10 użytkowników na 1 000) – stan braku świadomości połączony z brakiem reaktywności lub trudnościami z wybudzeniem.

Inne objawy niepożądane

Bardzo często (występują u więcej niż 1 użytkownika na 10)

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

Często (występują u 1 do 10 użytkowników na 100)

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 wypowiedzianiem lub rozumieniem słów, mowa zamazana, trudności z mową lub utratę umiejętności wysławiania się, spowolnienie, zaburzenia równowagi lub koordynacji, wrażenie pieczenia, nasilona wrażliwość na ból, 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, gorączka, zmiany wyników badania krwi, upośledzenie umysłowe i zmniejszenie masy ciała.

Niezbyt często (występują u 1 do 10 użytkowników na 1 000)

Zakażenie krwi, majaczenie (uczucie splątania), zaburzenia psychiatryczne (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, drżenie mięśni, ból szyi, ostra niewydolność nerek, nietypowy zapis pracy serca w EKG, podwyższona temperatura ciała.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza.

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.

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).

- Jedna fiołka 20 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 wlewu. Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny. Prialt jest dostępny w opakowaniach zawierających pojedynczą fiołkę o objętości 20 ml.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

Eisai Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
Herts
AL10 9SN
Wielka Brytania

Wytwórca:

Eisai Manufacturing Limited
Mosquito Way
Hatfield
Herts
AL10 9SN
Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: + 32 (0) 2 735 45 34

Luxembourg/Luxemburg

Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: + 32 (0) 2 735 45 34
(Belgique/Belgien)

България

Eisai Ltd.
Тел.: + 44 208 600 1400
(Великобритания (Обединеното кралство))

Magyarország

Eisai GesmbH
Tel.: + 36 1 230 43 20

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839

Malta

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

Danmark

NordicInfu Care
Tlf: + 46 (0)8 601 24 40
(Sverige)

Nederland

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

Deutschland

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Norge

NordicInfu Care
Tlf: + 46 (0)8 601 24 40
(Sverige)

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Ireland

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

Ísland

NordicInfu Care
Sími: + 46 (0)8 601 24 40
(Svíþjóð)

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

NordicInfu Care
Puh/Tel: + 46 (0)8 601 24 40
(Ruotsi/Sverige)

Sverige

NordicInfu Care
Tel: + 46 (0)8 601 24 40

United Kingdom

Eisai Ltd.
Tel: 0208 600 1400

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku. Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i, w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

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 znaleźć 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 nie zawierającym 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.

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.

Należy uzyskać od producenta szczegółowe instrukcje dotyczące sposobu użycia pomp. 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 (nie zawierającym 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 zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Prialt i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem 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 zastosowaniem leku Prialt

Kiedy nie stosować leku Prialt

- Jeśli pacjent ma uczulenie na zykonytyd lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- Jeśli pacjent otrzymuje lek przeciwnowotworowy do przestrzeni wokół rdzenia kręgowego.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Prialt należy zwrócić się do lekarza

- 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.
- 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.
 - W badaniach klinicznych dotychczas nie obserwowano ciężkich reakcji alergicznych. Jednakże, nie można z całą pewnością stwierdzić, że ciężka reakcja alergiczna nie wystąpi u pacjenta przyjmującego lek Prialt. Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeżeli po przyjęciu leku wystąpi którykolwiek z następujących objawów: nagłe świzczenie podczas oddychania, trudności z oddychaniem, ból w klatce piersiowej, obrzęk powiek, twarzy lub warg, wysypka lub swędzenie (w szczególności, jeżeli obejmuje całe ciało).
 - 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.
 - 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.

Inne leki i Prialt

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować (na przykład: baklofen stosowany w leczeniu spastyczności mięśni, klonidyna stosowana w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi, bupiwakaina stosowana w znieczuleniu miejscowym lub propofol stosowany w znieczuleniu ogólnym). W przypadku stosowania leku Prialt w połączeniu z niektórymi innymi lekami przeciwbólowymi może wystąpić senność.

Ciąża i karmienie piersią

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

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.

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.

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 to nie więcej niż 2,4 mikrograma na dobę. Lekarz dostosuje dawkę leku Prialt w zależności od nasilenia bólu, zwiększając dawkę w skokowo o $\leq 2,4$ mikrograma na dobę. Maksymalna dawka wynosi 21,6 mikrograma na dobę. W początkowej fazie leczenia lekarz może zwiększać dawkę co 1-2 dni lub po dłuższych odstępach. 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. 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.

Jeśli pacjent nadal odczuwa zbyt silny ból mimo stosowania 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 dooponowego leczenia opioidowymi lekami przeciwbólowymi (inny rodzaj produktów leczniczych stosowanych w leczeniu bólu) i zastąpieniu ich alternatywnymi produktami leczniczymi o działaniu przeciwbólowym.

Zastosowanie 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.

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 (występuje u 1 do 10 użytkowników na 1000) – 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 (występują u 1 do 10 użytkowników na 1000) – 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 (występują u 1 do 10 użytkowników na 1000).
- Rabdomioliza (występuje u 1 do 10 użytkowników na 1000) – jest to rozpad włókien mięśniowych, co może prowadzić do uszkodzenia nerek. Do objawów rabdomiolizy zalicza się nieprawidłowy kolor moczu (ciemnoczerwony lub w kolorze napoju cola), zmniejszenie produkcji moczu, osłabienie mięśni, ból mięśni oraz napięcie mięśni.
- Śpiączka (występuje u 1 do 10 użytkowników na 1000) – stan braku świadomości połączony z brakiem reaktywności lub trudnościami z wybudzeniem.

Inne objawy niepożądane

Bardzo często (występują u więcej niż 1 użytkownika na 10)

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

Często (występują u 1 do 10 użytkowników na 100)

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 wypowiedzianiem lub rozumieniem słów, mowa zamazana, trudności z mową lub utratę umiejętności wysławiania się, spowolnienie, zaburzenia równowagi lub koordynacji, wrażenie pieczenia, nasilona wrażliwość na ból, 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, gorączka, zmiany wyników badania krwi, upośledzenie umysłowe i zmniejszenie masy ciała.

Niezbyt często (występują u 1 do 10 użytkowników na 1000)

Zakażenie krwi, majaczenie (uczucie splątania), zaburzenia psychiatryczne (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, drżenie mięśni, ból szyi, ostra niewydolność nerek, nietypowy zapis pracy serca w EKG, podwyższona temperatura ciała.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza

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.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Substancją czynną jest zyknotyd.

- Jeden mililitr roztworu zawiera 100 mikrogramów zyknotydu (w postaci octanu zyknotydu).
- Jedna fiolka 1 ml zawiera 100 mikrogramów leku; jedna fiolka 2 ml zawiera 200 mikrogramów leku; jedna fiolka 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 wlewu. 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 i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

Eisai Ltd.
Mosquito Way
Hatfield
Herts
AL10 9SN
Wielka Brytania

Wytwórca:

Eisai Manufacturing Limited
Mosquito Way
Hatfield
Herts
AL10 9SN
Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: + 32 (0) 2 735 45 34

Luxembourg/Luxemburg

Eisai Europe Ltd.
Tél/Tel: + 32 (0) 2 735 45 34
(Belgique/Belgien)

България

Eisai Ltd.
Тел.: + 44 208 600 1400
(Великобритания (Обединеното кралство))

Magyarország

Eisai GesmbH
Tel.: + 36 1 230 43 20

Česká republika

Eisai GesmbH organizační složka
Tel: + 420 242 485 839

Malta

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

Danmark

NordicInfu Care
Tlf: + 46 (0)8 601 24 40
(Sverige)

Nederland

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

Deutschland

Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Norge

NordicInfu Care
Tlf: + 46 (0)8 601 24 40
(Sverige)

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Ireland

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

Ísland

NordicInfu Care
Sími: + 46 (0)8 601 24 40
(Svíþjóð)

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

NordicInfu Care
Puh/Tel: + 46 (0)8 601 24 40
(Ruotsi/Sverige)

Sverige

NordicInfu Care
Tel: + 46 (0)8 601 24 40

United Kingdom

Eisai Ltd.
Tel: 0208 600 1400

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku. Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i, w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

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 znaleźć 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 nie zawierającym 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.

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.

Należy uzyskać od producenta szczegółowe instrukcje dotyczące sposobu użycia pomp. 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 (nie zawierającym 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.