

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Baclofen Sintetica, 2 mg/ml (10 mg/5 ml; 40 mg/20 ml), roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Baclofen Sintetica 2 mg/ml (10 mg/5 ml) roztwór do infuzji

1 ml roztworu do infuzji zawiera 2 mg (2000 mikrogramów) baklofenu, 3,5 mg sodu.

1 ampułka zawiera 10 mg (10000 mikrogramów) baklofenu, 17,5 mg sodu.

Baclofen Sintetica 2 mg/ml (40 mg/20 ml) roztwór do infuzji

1 ml roztworu do infuzji zawiera 2 mg (2000 mikrogramów) baklofenu, 3,5 mg sodu.

1 ampułka zawiera 40 mg (40000 mikrogramów) baklofenu, 70 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przezroczysty i bezbarwny roztwór w ampułkach.

Roztwór o pH pomiędzy 5,5 a 6,8.

Osmolarność roztworu pomiędzy 270 -300 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Baclofen Sintetica jest wskazany do leczenia pacjentów z ciężką, przewlekłą spastycznością będącą wynikiem urazu, stwardnienia rozsianego lub innych zaburzeń rdzenia kręgowego, którzy nie reagują na leczenie baklofenem w postaci doustnej lub inne doustnie podawane leki przeciwspastyczne i (lub) u pacjentów, u których występują niemożliwe do zaakceptowania działania niepożądane, po podaniu skutecznych dawek leków doustnych.

Produkt leczniczy Baclofen Sintetica jest skuteczny u dorosłych pacjentów z ciężką przewlekłą spastycznością pochodzenia mózgowego, wynikającą np. z porażenia mózgowego, urazu mózgu lub wypadku mózgowo-rdzeniowego; jednakże doświadczenie kliniczne jest ograniczone.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Baclofen Sintetica jest wskazany do stosowania u pacjentów w wieku od 4 do <18 lat z ciężką przewlekłą spastycznością pochodzenia mózgowego lub rdzeniowego (w przebiegu urazu, stwardnienia rozsianego lub innych chorób rdzenia kręgowego), którzy nie reagują na leczenie doustnymi lekami przeciwspastycznymi (w tym doustnym baklofenem), i (lub) u których występują niemożliwe do zaakceptowania działania niepożądane po podaniu skutecznych dawek leków doustnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Baclofen Sintetica jest przeznaczony do podawania w pojedynczych dawkach próbnych w bolusie (przez cewnik zewnątrzoponowy lub przez nakłucie lędźwiowe), a w przewlekłej terapii produkt podaje się za pomocą wszczepianej pompy przeznaczonej do ciągłego podawania produktu Baclofen Sintetica do przestrzeni podpajęczynówkowej (pompy z certyfikatem UE). W celu ustalenia optymalnego schematu dawkowania każdy pacjent powinien najpierw przejść fazę próbną, polegającą na dooponowym podaniu produktu w bolusie, a następnie, przed ustaleniem dawki

podtrzymującej, fazę bardzo ostrożnego, stopniowego dostosowywania dawki indywidualnej. Dooponowe podawanie baklofenu przez wszczepioną pompę infuzyjną powinno być wykonywane wyłącznie przez lekarzy posiadających niezbędną wiedzę medyczną i doświadczenie. Szczegółowe instrukcje wszczepienia, programowania i (lub) napełniania pompy są podane przez wytwórców pompy infuzyjnej i muszą być ściśle przestrzegane.

Skuteczność baklofenu podawanego dooponowo wykazano w kontrolowanych randomizowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem pompy z certyfikatem UE. Jest to system służący do wszczepiania; wyposażony jest w zbiornik do wielokrotnego napełniania, który wszczepia się podskórnie pacjentowi, zazwyczaj w powłoki jamy brzusznej. Przyrząd ten połączony jest z cewnikiem dooponowym, który przechodzi podskórnie do przestrzeni podpajęczynówkowej.

Dawkowanie

Faza dawki próbnej

Przed rozpoczęciem długotrwałej infuzji, należy najpierw ocenić reakcję pacjenta na podanie dawki testowej dooponowo w fazie próbnej. W celu wywołania reakcji zazwyczaj podaje się dawkę próbną w bolusie przez nakłucie lędźwiowe lub cewnik dooponowy.

Przed badaniem przesiewowym należy upewnić się, że u pacjenta nie występuje zakażenie, ponieważ obecność zakażeń układowych może utrudniać ocenę reakcji pacjenta.

Zwykle próbna dawka wynosi 25 lub 50 mikrogramów. Dawka jest zazwyczaj zwiększana o 25 mikrogramów w odstępach co najmniej 24-godzinnych, aż do uzyskania odpowiedzi trwającej około 4 do 8 godzin. Dawkę należy wstrzykiwać przez co najmniej jedną minutę poprzez zmieszanie z płynem mózgowo-rdzeniowym (barbotaż).

Do fazy próbnej przeznaczone są ampułki z małą dawką (0,05 mg/ml, odpowiadający 50 mikrogramów/ml).

Podczas wstrzykiwania pierwszej dawki należy zapewnić dostęp do urządzeń, niezbędnych do przeprowadzenia natychmiastowej reanimacji.

Pozytywną reakcję pacjenta ocenia się po znacznym zmniejszeniu napięcia mięśniowego i (lub) zmniejszeniu częstości i (lub) nasilenia skurczów.

Reakcja na baklofen, podawany dooponowo może znacznie różnić się u poszczególnych pacjentów. Obserwowano objawy ciężkiego przedawkowania (śpiączka) u jednego dorosłego pacjenta po podaniu pojedynczej dawki próbnej, wynoszącej 25 mikrogramów.

Jeśli podanie dawki próbnej, wynoszącej 100 mikrogramów jest niewystarczające, nie wolno dalej zwiększać dawki oraz nie należy przechodzić do fazy ciągłej dooponowej infuzji.

W fazie próbnej istotne jest monitorowanie czynności układu oddechowego i układu krążenia, zwłaszcza u pacjentów z chorobą wieńcową i osłabieniem mięśni oddechowych lub u osób leczonych produktami z grupy benzodiazepin i opioidów, u których występuje zwiększone ryzyko zahamowania czynności oddechowej.

Faza zwiększania dawki

Po ustaleniu pozytywnej reakcji pacjenta na Baclofen Sintetica w dawkach próbnych, wprowadza się wlew dooponowy za pomocą odpowiedniego systemu do podawania.

Zakażenie może zwiększyć ryzyko powikłań pooperacyjnych i skomplikować próby dostosowania dawki.

Po wszczepieniu, początkową całkowitą dawkę dobową ustala się przez podwojenie dawki, która w fazie próbnej została określona, jako skuteczna. Taką dawkę należy podawać przez 24 godziny, chyba że działanie dawki w bolusie utrzymuje się przez ponad 12 godzin. Wówczas początkową dawkę dobową należy utrzymać na poziomie dawki ustalonej w fazie testowej i podawać przez 24 godziny. Nie należy zwiększać dawki w ciągu pierwszych 24 godzin. Po pierwszych 24 godzinach dawkę zwiększa się stopniowo codziennie, w celu uzyskania pożądanego efektu. Aby uniknąć przedawkowania, nie należy zwiększać dawki o więcej niż 10-30%.

Pacjenci ze spastycznością pochodzenia mózgowego: Po pierwszych 24 godzinach dawkę dostosowuje się stopniowo codziennie, do uzyskania pożądanego efektu. Aby uniknąć

przedawkowania, nie należy zwiększać dawki o więcej niż 5-15%.

Jeśli stosowana jest pompa, którą można zaprogramować, dawkę należy zwiększać tylko raz na 24 godziny. W przypadku pomp, których nie można zaprogramować, połączonych z cewnikiem o długości 76 cm i szybkości podawania 1 ml/dobę, zaleca się, aby reakcja była oceniana w odstępach 48-godzinnych. Jeśli po znacznym zwiększeniu dobowej dawki nie obserwuje się żadnego terapeutycznego efektu klinicznego, należy ocenić sprawność pompy i przepuszczalność cewnika.

Doświadczenia ze stosowania dawek przekraczających 1000 mikrogramów na dobę są ograniczone. Zarówno w fazie próbnej, jak i podczas zwiększania dawki, po wszczepieniu pompy, pacjentów należy uważnie monitorować w warunkach szpitalnych posiadających odpowiednie urządzenia i pod nadzorem wykwalifikowanego personelu. Należy zapewnić natychmiastowy dostęp do oddziału intensywnej opieki medycznej w związku z możliwością wystąpienia objawów zagrażających życiu lub ze względu na możliwość wystąpienia bardzo ciężkich działań niepożądanych. W celu ograniczenia ryzyka w fazie okołoperacyjnej, pompę należy wszczepiać tylko w ośrodkach posiadających odpowiednie doświadczenie.

Leczenie podtrzymujące

Celem leczenia jest utrzymanie zwykłego poziomu napięcia mięśniowego, a także zminimalizowanie częstości i nasilenia skurczów bez niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych. Należy zastosować najmniejszą dawkę wywołującą oczekiwaną reakcję. Ze względu na zmniejszającą się odpowiedź na leczenie lub z powodu nasilenia choroby pacjenci przewlekłe leczeni stopniowo wymagają wyższych dawek, aby utrzymać optymalną długotrwałą odpowiedź. W większości przypadków dawka stabilizuje się po 1,5 do 2 lat leczenia.

Utrzymanie niewielkiej spastyczności na pewnym poziomie jest niekiedy pożądane, w celu uniknięcia uczucia "porażenia" ze strony pacjenta. Ponadto utrzymywanie pewnego napięcia mięśniowego i sporadycznie występujących skurczy może być również konieczne dla wspomagania czynności układu krążenia i zapobiegania zakrzepicy żył głębokich.

W celu zapewnienia odpowiedniej kontroli objawów dawka dobową może być stopniowo zwiększana o 10-30%, dostosowując przepływ pompy i (lub) stężenia Baclofen Sintetica w zbiorniku.

Dawka dobową może być zmniejszona o 10-20%, jeśli u pacjentów występują działania niepożądane.

Konieczność nagłego zwiększenia dawki wskazuje na problemy z cewnikiem (zagięcie lub wysunięcie) lub na nieprawidłowe działanie pompy.

W przypadku przewlekłego leczenia podtrzymującego w postaci ciągłego wlewu, dooponowa dawka baklofenu wynosi od 10 do 1200 mikrogramów na dobę, przy czym u większości pacjentów pożądany efekt terapeutyczny jest osiągnięty na poziomie 300-800 mikrogramów na dobę.

Okolo 5% pacjentów otrzymujących długotrwałe leczenie przestaje reagować na zwiększanie dawki. Przyczyna może być niepowodzenie terapeutyczne. Dostępne doświadczenia są niewystarczające do przedstawienia zaleceń postępowania w razie niepowodzenia leczenia. W niektórych przypadkach skuteczną była przerwa w podawaniu leku, przeprowadzona w warunkach szpitalnych, polegająca na stopniowym odstawieniu baklofenu podawanego dooponowo na 2 do 4 tygodni i zastosowaniu alternatywnych metod leczenia spastyczności (np. dooponowe podanie siarczanu morfiny bez konserwantów). Po takim okresie jest możliwe przywrócenie reakcji na baklofen podawany dooponowo; leczenie należy ponownie rozpocząć od dawki początkowej ciągłej infuzji, a następnie stopniowo zwiększać dawkę w celu uniknięcia przedawkowania.

Należy zachować środki ostrożności podczas zmiany ze stosowania produktu leczniczego Baclofen Sintetica na morfinę i odwrotnie (patrz punkt 4.5).

Regularna kontrola kliniczna pacjenta jest konieczna w celu oceny dawkowania, sprawdzenia prawidłowego funkcjonowania systemu do podawania oraz wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych czy zakażeń.

Przerwanie leczenia

Wyłączając nagłe przypadki, spowodowane przedawkowaniem, leczenie należy zawsze kończyć poprzez stopniowe zmniejszanie dawki. Nie należy nagle przerywać podawania produktu leczniczego Baclofen Sintetica (patrz 4.5).

Podawanie: dodatkowe informacje

Do podawania w pompie do infuzji opracowano specjalne ampułki, zawierające 10 mg/5 ml, 40 mg/20 ml i 10 mg/20 ml produktu leczniczego Baclofen Sintetica.

Dokładne określenie stężenia zależy od wymaganej dawki dobowej i od minimalnej szybkości wlewu pompy. Należy zapoznać się z instrukcją producenta pompy, zawierającą wszystkie dokładne zalecenia.

Sposób podawania

W większości przypadków produkt leczniczy Baclofen Sintetica jest podawany w ciągłej infuzji bezpośrednio po wszczęciu pompy. Po ustabilizowaniu dobowej dawki dla pacjenta i jego funkcjonowania, w zależności od rodzaju dostępnej pompy, można wprowadzić bardziej złożony sposób podawania. Umożliwia to optymalną kontrolę spastyczności w różnych porach dnia. Na przykład pacjenci z nasilonymi skurczami nocnymi, mogą wymagać zwiększenia szybkości wlewu o 20% na godzinę. Ta zmieniona szybkość wlewu musi być zaprogramowana na około 2 godziny przed wystąpieniem spodziewanego objawu klinicznego.

Każda ampłka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku. Nie należy ponownie wyjąławić.

Produkt leczniczy należy wzrokowo ocenić przed rozpoczęciem podawania. Należy stosować tylko przezroczyste, bezbarwne i praktycznie wolne od cząstek roztwory.

Instrukcje dotyczące użytkowania/obsługi.

Produkt leczniczy Baclofen Sintetica jest przeznaczony do wstrzykiwań dooponowych i ciągłych wlewów oraz jest podawany zgodnie z instrukcjami dołączanymi do systemów do infuzji.

Instrukcje dotyczące rozcieńczenia produktu przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Faza badania

Wstępna dawka próbna, podawana przez nakłucie lędźwiowe pacjentom w wieku od 4 do <18 lat, ustalona na podstawie wieku i masy ciała pacjenta, powinna wynosić 25-50 mikrogramów na dobę. Pacjentom, którzy nie reagują na leczenie, dawkę produktu można zwiększać o 25 mikrogramów na dobę co 24 godziny. U dzieci i młodzieży maksymalna dawka próbna nie powinna przekraczać 100 mikrogramów na dobę. Środki bezpieczeństwa, które należy podjąć, są takie same u dorosłych i dzieci, należy zapoznać się z fazą badania powyżej.

Faza zwiększania dawki

Zalecenia są takie same jak u dorosłych i dzieci, należy zapoznać się z fazą zwiększania dawki powyżej.

Leczenie podtrzymujące

U dzieci w wieku od 4 do <18 lat ze spastycznością pochodzenia mózgowego i rdzeniowego, dawka początkowa produktu leczniczego Baclofen Sintetica w leczeniu podtrzymującym w długotrwałym, ciągłym wlewie wynosi od 25 do 200 mikrogramów/dobę (średnio: 100 mikrogramów/dobę).

Całkowita dawka dobową jest zwiększana w pierwszym roku terapii, dlatego dawkę podtrzymującą należy dostosować w oparciu o indywidualną odpowiedź kliniczną. Doświadczenie ze stosowania dawek przekraczających 1000 mikrogramów na dobę jest ograniczone. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Baclofen Sintetica w leczeniu ostrej spastyczności pochodzenia mózgowego lub rdzeniowego u dzieci w wieku poniżej 4 lat (patrz także punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, leczonych produktem leczniczym Baclofen Sintetica. Ponieważ baklofen jest wydalany głównie przez nerki w niezmienionej postaci, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zachować szczególną ostrożność.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, leczonych produktem leczniczym Baclofen Sintetica. Nie zaleca się dostosowywania dawki produktu, ponieważ wątroba nie odgrywa istotnej roli w metabolizmie baklofenu po dooponowym podaniu produktu leczniczego Baclofen Sintetica. Z tego względu nie należy spodziewać się, by zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na narażenie ogólnoustrojowe na lek.

Pacjenci w podeszłym wieku

Kilku pacjentów w wieku przekraczającym 65 lat otrzymało produkt leczniczy Baclofen Sintetica w badaniach klinicznych. Nie wykazano wzrostu ryzyka w tej grupie pacjentów, w porównaniu do młodszej populacji. Nie należy oczekiwać problemów specyficznych dla tej grupy wiekowej, gdyż dawki są dostosowywane indywidualnie.

4.3 Przeciwwskazania

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

Padaczka lekooporna.

Produkt leczniczy nie powinien być podawany żadną inną drogą niż dooponowo.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Opieka medyczna

Pompa może zostać wszczepiona wyłącznie po dokładnej ocenie odpowiedzi pacjenta na dooponowe wstrzyknięcie baklofenu w bolusie i (lub) ustaleniu dawki. Biorąc pod uwagę ryzyka związane z początkiem podawania i dostosowania dawki baklofenu podawanego dooponowo (ogólne zahamowanie czynności OUN, zapaść sercowo-naczyniowa i(lub) niewydolność oddechowa), wymienione wyżej etapy leczenia należy przeprowadzać w warunkach szpitalnych, z dostępem do oddziału intensywnej opieki medycznej, a także przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania, przedstawionych w punkcie „Dawkowanie i sposób podawania”. Należy zapewnić pacjentowi dostęp do wszelkich urządzeń niezbędnych dla przeprowadzenia natychmiastowej reanimacji w razie wystąpienia zagrażających życiu objawów przedawkowania. Leczenie należy przeprowadzać wyłącznie pod nadzorem lekarzy, posiadających odpowiednie doświadczenie w dooponowym długotrwałym podawaniu leków w systemach infuzyjnych.

Monitorowanie pacjentów

Po wszczepieniu pompy, trzeba dokładnie obserwować pacjenta, zwłaszcza we wstępnej fazie stosowania pompy i za każdym razem, gdy częstość podawania i(lub) stężenie baklofenu w zbiorniku są dostosowywane, do czasu aż reakcja pacjenta na infuzję będzie zadowalająca, a jego stan ustabilizuje się. Należy poinformować lekarza prowadzącego, personel szpitalny, pacjenta oraz inne osoby zaangażowane w opiekę nad nim, o ryzyku związanym z tą metodą leczenia. Należy zapoznać ww. osoby zwłaszcza z objawami przedawkowania lub nagłego odstawienia produktu, postępowaniem w tych przypadkach oraz z zasadami postępowania w warunkach domowych z pompą infuzyjną i miejscem jej wszczepienia.

U pacjentów ze spastycznością spowodowaną urazem głowy, zaleca się, by długotrwałe dooponowe podawanie baklofenu rozpoczynać po uzyskaniu stabilizacji objawów spastyczności (tj. co najmniej po upływie jednego roku od urazu).

Faza dawki próbnej

Po podaniu wstępnych dawek próbnych należy uważnie monitorować oddech i czynność układu krążenia, szczególnie u pacjentów z chorobami serca i płuc oraz z osłabieniem mięśni oddechowych, a także u pacjentów leczonych produktami z grupy benzodiazepin i opioidów, u których występuje zwiększone ryzyko zahamowania czynności oddechowej.

Przed podaniem próbnej dawki produktu leczniczego Baclofen Sintetica należy upewnić się, że u pacjenta nie występuje zakażenie, ponieważ obecność zakażeń układowych może utrudniać ocenę reakcji pacjenta na dooponowe wstrzyknięcie produktu leczniczego Baclofen Sintetica.

Stan zapalny na końcówce wszczepionego cewnika: opisano przypadki nacieku zapalnego na końcówce wszczepionego cewnika, które mogą powodować ciężkie zaburzenia neurologiczne, w tym paraliż. Pomimo tego, że przypadki te zostały zgłoszone po zastosowaniu produktu leczniczego Baclofen Sintetica, nie zostały potwierdzone badaniem rezonansu magnetycznego z kontrastem ani badaniem histopatologicznym. Do najczęstszych objawów związanych z naciekiem zapalnym należą:

1) zmniejszona odpowiedź terapeutyczna (nasilona spastyczność, nawrót spastyczności po wcześniejszej poprawie, objawy odstawienia, słaba reakcja na zwiększane dawki lub częste albo znaczne zwiększenie dawki), 2) ból, 3) deficyt neurologiczny/dysfunkcja. Lekarze powinni uważnie obserwować pacjentów w trakcie terapii wewnątrzkanałowej pod kątem wystąpienia jakichkolwiek nowych objawów neurologicznych. Lekarze powinni kierować się swoją wiedzą medyczną i doświadczeniem, żeby zapewnić najwłaściwszy nadzór pacjentom, umożliwiając rozpoznanie objawów prozapalnych nacieku zapalnego, zwłaszcza gdy jednocześnie stosowane są leki złożone lub produkty lecznicze z grupy opioidów. U pacjentów z nowymi objawami neurologicznymi lub objawami sugerującymi nacieki zapalne należy rozważyć konsultację neurochirurgiczną, ponieważ wiele objawów nacieku zapalnego nie różni się od objawów występujących u pacjentów z ciężką spastycznością. W niektórych przypadkach zasadne jest wykonanie procedury obrazowania w celu potwierdzenia lub wykluczenia rozpoznania nacieku zapalnego.

Wszczepienie pompy

Przed wszczepieniem pompy u pacjenta należy wykluczyć infekcję, ponieważ infekcja zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych. Ponadto zakażenie ogólnoustrojowe może utrudniać dostosowanie dawki. Miejscowe zakażenie lub niewłaściwe umieszczenie cewnika może powodować przerwanie podawania leku, co może prowadzić do konieczności nagłego odstawienia produktu leczniczego Baclofen Sintetica oraz wystąpienia objawów wynikających z nagłego odstawienia (patrz "Przerwanie leczenia").

Napełnianie zbiornika

Napełnienie pojemnika musi być wykonywane przez przeszkolony i w pełni wykwalifikowany personel, zgodnie z instrukcjami producenta. Odstępy między kolejnymi uzupełnieniami należy starannie wyliczać w celu uniknięcia wyczerpania się zbiornika, co mogłoby doprowadzić do ciężkiego nawrotu spastyczności lub potencjalnie zagrażających życiu objawów odstawienia produktu leczniczego Baclofen Sintetica (patrz punkt "Przerwanie leczenia"). Napełnienie należy wykonywać w ściśle określonych warunkach aseptycznych, w celu uniknięcia zakażenia drobnoustrojami lub ciężkiego zakażenia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Po każdym napełnieniu lub serwisowaniu zbiornika powinien nastąpić okres obserwacji, który należy dostosować do sytuacji klinicznej.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas napełniania wszczepialnej pompy wyposażonej w port z bezpośrednim dostępem do cewnika dokanałowego, ponieważ bezpośrednie wstrzyknięcie do cewnika może doprowadzić do zagrażającego życiu przedawkowania.

Dostosowanie dawki: dodatkowe uwagi.

Produkt leczniczy Baclofen Sintetica należy stosować z zachowaniem środków ostrożności w celu uniknięcia nadmiernego osłabienia lub upadków, gdy wymagane jest utrzymanie spastyczności na pewnym poziomie dla zachowania właściwej postawy ciała, równowagi i innych czynności.

Utrzymywanie niewielkiego napięcia mięśniowego i sporadycznych skurczy może być również konieczne dla wspomagania czynności układu krążenia i zapobiegania zakrzepicy żył głębokich.

W miarę możliwości, najlepiej przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Baclofen Sintetica, pod ścisłym nadzorem lekarza należy odstawić wszystkie doustne leki przeciwpastyczne, w celu uniknięcia przedawkowania lub wystąpienia niepożądanych interakcji. Należy jednak unikać nagłego zmniejszania dawki lub nagłego odstawienia jednocześnie stosowanych leków przeciwpastycznych, w trakcie przewlekłego stosowania produktu leczniczego Baclofen Sintetica.

Środki ostrożności w szczególnych grupach pacjentów

U pacjentów ze spowolnionym krążeniem płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF, ang. *crebrospinal fluid*), na przykład w wyniku zablokowania spowodowanego stanem zapalnym lub urazem, opóźniony przepływ produktu leczniczego Baclofen Sintetica może zmniejszyć skuteczność antypastyczną i nasilić działania niepożądane.

Produkt leczniczy Baclofen Sintetica należy podawać ze szczególną ostrożnością pacjentom z zaburzeniami psychiatrycznymi, schizofrenią, stanami dezorientacji lub chorobą Parkinsona. Pacjentów z zastrzeżeniem wymienionych objawów po doustnym podaniu baklofenu należy poddać ścisłemu nadzorowi.

Ścisły nadzór nad pacjentami z dodatkowymi czynnikami ryzyka samobójstwa powinien towarzyszyć terapii lekowej Baclofen Sintetica. Pacjentów (i ich opiekunów) należy ostrzec o konieczności monitorowania w celu wykrycia pogorszenia stanu klinicznego, zachowań lub myśli samobójczych lub nietypowych zmian w zachowaniu oraz o natychmiastowym zasięgnięciu porady lekarza, jeśli wystąpią te objawy (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z padaczką muszą być szczególnie monitorowani, ponieważ napady padaczkowe mogą sporadycznie wystąpić w przypadku przedawkowania lub wstrzymania leku, a nawet podczas leczenia podtrzymującego w dawkach terapeutycznych produktu leczniczego Baclofen Sintetica. Produkt leczniczy Baclofen Sintetica należy stosować ostrożnie u pacjentów z dysrefleksją autonomiczną. Stymulacja nocyceptywna lub nagłe odstawienie produktu leczniczego Baclofen Sintetica może prowadzić do wystąpienia takich epizodów.

Podobnie, zachowanie ostrożności jest konieczne w przypadku niewydolności mózgowej lub oddechowej, ponieważ baklofen może nasilać takie stany.

Jest mało prawdopodobne, aby produkt leczniczy Baclofen Sintetica miał wpływ na choroby inne niż związane z ośrodkowym układem nerwowym, ponieważ po podaniu dooponowym biodostępność układowa produktu jest zdecydowanie niższa niż w przypadku drogi doustnej.

Środki ostrożności u dzieci i młodzieży

Dzieci powinny mieć wystarczającą masę ciała, umożliwiającą wszczepienie pompy do długotrwałych infuzji. Dooponowe podawanie baklofenu dzieciom i młodzieży powinno być zlecane przez lekarzy specjalistów, posiadających niezbędną wiedzę i doświadczenie. Istnieją bardzo ograniczone dane kliniczne, dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Baclofen Sintetica u dzieci w wieku poniżej czterech lat.

Przezskórne wprowadzenie cewnika podczas wszczepienia pompy i obecność rurki do przezskórnej endoskopowej gastrostomii

Zaburzenia czynności nerek

Po doustnym podaniu baklofenu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek obserwowano ciężkie, niepożądane skutki neurologiczne, dlatego zaleca się dużą ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Baclofen Sintetica pacjentom z zaburzeniami czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki, aby uwzględnić stan kliniczny lub poziom zmniejszonego klirensu nerkowego.

Pacjenci w podeszłym wieku

Kilku pacjentów w wieku przekraczającym 65 lat otrzymało dooponowo baklofen w badaniach klinicznych bez szczególnych konsekwencji. Pacjenci w podeszłym wieku są bardziej podatni na działania niepożądane baklofenu w postaci doustnej w fazie zwiększania dawki, co może to również dotyczyć produktu leczniczego Baclofen Sintetica. Ponieważ optymalna dawka jest określana indywidualnie dla każdego pacjenta, leczenie pacjentów w podeszłym wieku prawdopodobnie nie spowoduje żadnych szczególnych konsekwencji.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na ml tzn. jest praktycznie wolny od sodu.

Przerwanie leczenia

Nagłe przerwanie podawania baklofenu dooponowo, niezależnie od przyczyny, może objawiać się wzmożoną spastycznością, świądem, parestezjami i niedociśnieniem tętniczym, prowadząc w konsekwencji do nadmiernej ruchliwości z nagłymi, niekontrolowanymi skurczami, podwyższoną temperaturą ciała i objawami przypominającymi złośliwy zespół neuroleptyczny, takimi jak zmiany stanu psychicznego oraz sztywność mięśni. W rzadkich przypadkach objawy te rozwinęły się w napady padaczkowe/stan padaczkowy, rhabdmiolizę, koagulopatię, niewydolność wielonarządową i śmierć.

Wszyscy pacjenci otrzymujący baklofen dooponowo są potencjalnie narażeni na ryzyko związane z nagłym przerwaniem leczenia. Niektóre objawy kliniczne związane z zespołem odstawienia baklofenu podawanego dooponowo mogą przypominać objawy zaburzenia odruchów autonomicznych, zakażenie (posocznica), hipertermię złośliwą, złośliwy zespół neuroleptyczny lub inne choroby towarzyszące zwiększonej aktywności metabolicznej lub nadmiernemu rozpadowi mięśni.

Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów o konieczności zgłaszania się na ustalone wcześniej wizyty, podczas których zbiornik pompy jest ponownie napełniany produktem. Konieczne jest również przedstawienie pacjentom i ich opiekunom objawów przedmiotowych i podmiotowych, które mogą wystąpić po przerwaniu podawania baklofenu, zwłaszcza objawów typowych dla wczesnej fazy zespołu odstawienia (np. priapizm).

W większości przypadków objawy odstawienia występują w ciągu kilku godzin po zaprzestaniu dooponowego podawania baklofenu. Zwykle przyczyną nagłego przerwania dooponowego podawania baklofenu jest wadliwe działanie cewnika (zwłaszcza odłączenie), zbyt mała objętość w zbiorniku pompy czy wyczerpanie się baterii w pompie; w niektórych przypadkach przyczyną może być ludzki błąd.

Zapobieganie nagłemu przerwaniu dooponowego podawania baklofenu wymaga szczególnej staranności w programowaniu i nadzorowaniu systemu do infuzji, wdrożeniu harmonogramu/procedur ponownego napełniania i serwisowania pompy.

Zalecane leczenie po przerwaniu podawania produktu leczniczego Baclofen Sintetica polega na podawaniu produktu leczniczego Baclofen Sintetica w dawce identycznej lub zbliżonej do dawki podawanej przed przerwaniem leczenia. Jeśli jednak podawania nie można ponownie rozpocząć, wówczas terapia agonistami GABA, takimi jak doustne lub dojelitowe postaci baklofenu czy doustne, dojelitowe lub dożylnie postaci benzodiazepiny może zapobiec potencjalnie śmiertelnym następstwom przerwania leczenia. Nie ma jednak gwarancji, że samo podanie baklofenu w postaci doustnej lub dojelitowej wystarczy, by zapobiec nasilaniu się objawów przerwania dooponowego podawania baklofenu.

Bardzo ważne jest, aby ściśle przestrzegać zaleceń producenta dotyczących wszczepiania, programowania pompy i(lub) uzupełniania zbiornika.

Skolioza

Pojawienie się skoliozy lub pogorszenie wcześniej istniejącej skoliozy odnotowano u pacjentów leczonych Baclofen Sintetica. Podczas leczenia produktem leczniczym Baclofen Sintetica należy monitorować objawy skoliozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie **doustnego** baklofenu i lewodopy / inhibitora DDC powodowało zwiększone ryzyko działań niepożądanych, takich jak omamy wzrokowe, dezorientację, bóle głowy i nudności. Zgłaszano również nasilenie objawów parkinsonizmu. Dlatego należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Baclofen Sintetica pacjentom leczonym lewodopą / inhibitorem DDC.

Dostępne doświadczenie nie jest na tyle ugruntowane, aby przewidzieć, jakie są specyficzne interakcje baklofenu z innymi lekami.

W miarę możliwości, najlepiej przed rozpoczęciem infuzji produktu leczniczego Baclofen Sintetica, należy odstawić wszystkie doustne leki przeciwpastyczne pod ścisłą kontrolą lekarza, aby zapobiec przedawkowaniu lub niepożądanym interakcjom.

Należy jednak unikać nagłej redukcji dawki lub zaprzestania jednoczesnego stosowania leków przeciwspastycznych w trakcie przewlekłego leczenia produktem Baclofen Sintetica.

Jednoczesne stosowanie morfiny i baklofenu spowodowało u jednego pacjenta spadek ciśnienia tętniczego krwi.

Jednoczesne podawanie z innymi lekami drogą dooponową zostało zbadane w ograniczonym zakresie, dlatego niewiele wiadomo o bezpieczeństwie jednoczesnego stosowania leków podawanych tą drogą.

Alkohol i inne leki hamujące działanie ośrodkowego układu nerwowego mogą nasilać działanie produktu leczniczego Baclofen Sintetica.

Jednoczesne stosowanie baklofenu w postaci doustnej i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych może nasilać działanie baklofenu, co może prowadzić do znacznego zwiotczenia mięśni. Należy zachować środki ostrożności podczas jednoczesnego stosowania tych leków.

Jednoczesne stosowanie baklofenu w postaci doustnej i leków przeciwnadciśnieniowych może obniżać ciśnienie krwi, dlatego może okazać się konieczne monitorowanie ciśnienia krwi i ponowne dostosowanie dawki przeciwnadciśnieniowej.

Jednoczesne stosowanie baklofenu podawanego dooponowo i środków do znieczulenia ogólnego (np. fentanylu, propofolu) może zwiększać ryzyko zaburzeń czynności serca i napadów padaczkowych. Z tego względu, należy zachować ostrożność podczas podawania środków znieczulających pacjentom otrzymującym dooponowo produkt leczniczy Baclofen Sintetica.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma odpowiednich i wystarczająco kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Baclofen przenika przez barierę łożyska. Produktu leczniczego Baclofen Sintetica nie stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Z badań na zwierzętach wynika, że baklofen wykazuje teratogenne działanie po podawaniu doustnym (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy mierzalne stężenia produktu można wykryć w mleku kobiet karmiących piersią, leczonych produktem leczniczym Baclofen Sintetica. Po podaniu doustnych dawek terapeutycznych, substancja czynna przenika do mleka matki, ale w ilościach tak małych, że niemowlęta prawdopodobnie nie doświadczają żadnych działań niepożądanych.

Płodność

U około 4% pacjentek ze stwardnieniem rozsianym, leczonych w okresie do roku baklofenem w postaci doustnej, zdiagnozowano metodą palpacyjną torbiele jajników. W większości przypadków torbiele zniknęły samoistnie, pomimo tego, że pacjentki nadal przyjmowały lek. Torbiele jajników występują samoistnie w populacji kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

U niektórych pacjentów leczonych baklofenem podawanym dooponowo opisywano działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), takie jak senność i sedacja. Inne wymienione zdarzenia obejmują ataksję, halucynacje, podwójne widzenie i objawy odstawienia. Pacjentom, u których występują te działania niepożądane, należy odradzić prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W wielu przypadkach związek przyczynowo-skutkowy między obserwowanymi działaniami a podaniem baklofenu nie może zostać ustalony, ponieważ większość zgłaszanych działań niepożądanych może również wiązać się z zasadniczą chorobą. Niemniej jednak, niektóre często zgłaszane reakcje (senność, zawroty głowy, bóle głowy, nudności, niedociśnienie, hipotonia) można wiązać z podaniem leku. Działania te są przeważnie przemijające i występują głównie w fazie próbnej lub w trakcie modyfikowania stężeń.

Działania niepożądane produktu zostały wymienione według klasyfikacji układów narządowych zgodnej z MedDRA. W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często:	Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	
Często	Depresja, niepokój, pobudzenie
Niezbyt często:	Myśli samobójcze, próby samobójcze (patrz punkt 4.4), omamy, obłąd, euforia
Częstość nieznana	Dysforia
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Senność (zwłaszcza w fazie próbnej)
Często	Drgawki, sedacja, zawroty głowy/ uczucie pustki w głowie, napady padaczkowe, (zwłaszcza w trakcie nagłego przerwania leczenia), ból głowy, parestezje, dyzartria, letarg, śpiączka, splątanie (dezorientacja)
Niezbyt często	Ataksja, zaburzenia pamięci
	Drgawki i bóle głowy występują częściej u pacjentów ze spastycznością pochodzenia mózgowego niż u pacjentów ze spastycznością pochodzenia rdzeniowego.
Zaburzenia oka	
Często	Zaburzenia akomodacji, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Bradykardia
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Niedociśnienie

Niezbyt często	Nadciśnienie tętnicze, zakrzepica żył głębokich, zaczerwienienie skóry, bladość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Zahamowanie czynności oddechowej, zapalenie płuc, duszność
Częstość nieznana	Spowolnienie oddechu
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Nudności, wymioty, zaparcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, zmniejszony apetyt, wzmożone wydzielanie śliny
Niezbyt często	Niedrożność jelita, utrudnienie połykania, zmniejszone poczucie smaku
Nudności i wymioty występują częściej u pacjentów ze spastycznością pochodzenia mózgowego niż u pacjentów ze spastycznością pochodzenia rdzeniowego.	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Pokrzywka, świąd, obrzęk twarzy lub obrzęk obwodowy
Niezbyt często	Łysienie, nadmierne pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Obniżone napięcie mięśni (zwłaszcza w fazie próbnej – przemijające).
Często	Wzmożone napięcie mięśni
Częstość nieznana	Skolioza (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu
	Zatrzymanie moczu występuje częściej u pacjentów ze spastycznością pochodzenia mózgowego niż u pacjentów ze spastycznością pochodzenia rdzeniowego.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Zaburzenia czynności seksualnych (produkt leczniczy Baclofen Sintetica może wpływać na erekcję i wytrysk. Efekt ten jest zazwyczaj odwracalny w przypadku zaprzestania stosowania produktu leczniczego Baclofen Sintetica)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Oslabienie, gorączka, ból, dreszcze
Niezbyt często	Obniżona temperatura ciała
Rzadko	Potencjalnie zagrażające życiu objawy z nagłego odstawienia produktu spowodowane problemami z podaniem produktu (patrz „Przerwanie leczenia”)

Nie zostały wymienione działania niepożądane związane ze stosowaniem systemu do podawania (np. naciek zapalny na końcówce założonego cewnika, wysunięcie cewnika, miejscowe zakażenie, zapalenia opon mózgowych, przedawkowanie z powodu nieprawidłowego obchodzenia się z systemem do podawania).

W badaniu przesiewowym zastosowanie rurki PEG wpłynęło na zwiększenie częstości występowania ciężkich infekcji u dzieci.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka

stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222

Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przez cały okres leczenia, a zwłaszcza w fazie dawki próbnej i podczas dostosowywania dawki produktu, po ponownym wdrożeniu leczenia produktem leczniczym Baclofen Sintetica, pacjenta należy ściśle monitorować pod kątem wystąpienia objawów przedawkowania.

Objawy przedawkowania mogą wystąpić nagle lub nieoczekiwanie.

Objawy przedawkowania: narastające obniżenie napięcia mięśni, senność, uczucie pustki w głowie, zawroty głowy, sedacja, napady padaczkowe, utrata przytomności, ślinotok, hipotermia, nudności i wymioty.

Po ciężkim przedawkowaniu może wystąpić zahamowanie czynności oddechowej, bezdech i śpiączka. Ciężkie przedawkowanie może wystąpić na przykład w wyniku przypadkowego podania zawartości cewnika w trakcie sprawdzania jego drożności/położenia. W innych przypadkach przedawkowanie może być wynikiem błędu w zaprogramowaniu pompy, zbyt szybkiego zwiększania dawki, jednoczesnej terapii baklofenem w postaci doustnej lub nieprawidłowego funkcjonowania pompy infuzyjnej.

Leczenie

Brak jest swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Baclofen Sintetica. Zazwyczaj podejmowane są następujące działania:

- 1) należy usunąć jak najszybciej roztwór baklofenu ze zbiornika pompy.
- 2) pacjenci z zahamowaniem czynności oddechowej powinni zostać zaintubowani, aż do całkowitego usunięcia produktu z organizmu.

Z niektórych danych w piśmiennictwie wynika, że fizostygmina likwiduje działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego, szczególnie senność i zahamowanie oddechu.

Należy jednak zachować ostrożność, podczas dożylnych wstrzykiwań fizostygminy, ponieważ może powodować napady padaczkowe, bradykardię i zaburzenie przewodzenia serca. Można wykonać próbę z użyciem 1-2 mg fizostygminy podawanej dożylnie w czasie od 5 do 10 minut. W tym czasie pacjenci powinni podlegać ścisłej obserwacji. Wielokrotne dawki 1 mg można podawać w odstępach od 30 do 60 minut, aby zachować odpowiednią wentylację i opiekę, jeśli pacjent zareaguje pozytywnie na produkt. Fizostygmina może być nieskuteczna w przypadku ciężkiego przedawkowania, a pacjent powinien być intubowany.

Jeśli nie ma przeciwwskazań do wykonania nakłucia lędźwiowego, można pobrać 30 do 40 ml płynu mózgowo-rdzeniowego w początkowej fazie zatrucia, aby zmniejszyć stężenie baklofenu w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Należy podtrzymywać czynność układu krążenia. W razie wystąpienia skurczów, należy ostrożnie podać dożylnie diazepam. Fizostygmina jest zalecana tylko w przypadku ciężkiego zatrucia, niepoddającego się działaniom wspierającym. Dzieciom można podać dożylnie 0,02 mg/kg fizostygminy z szybkością nieprzekraczającą 0,5 mg/minutę. Dawkę można powtarzać w odstępach od 5 do 10 minut do czasu uzyskania efektu terapeutycznego lub do czasu podania całkowitej dawki wynoszącej 2 mg.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna – Leki zwiotczające mięśnie działające ośrodkowo, kod ATC - M03BX01

Mechanizm działania

Baklofen hamuje mono- i polisynaptyczne przekazywanie bodźców w rdzeniu kręgowym, stymulując receptory GABA_B.

Effekt farmakodynamiczny

Struktura chemiczna baklofenu jest analogiczna do kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), który jest substancją hamującą przekazywanie bodźców nerwowych.

Baklofen nie wpływa na transmisję nerwowo-mięśniową. Baklofen ma działanie antynocyceptywne. W chorobach neurologicznych, towarzyszących skurczom mięśniowo-szkieletowym, baklofen wpływa na skurcze mięśni odruchowych, a także znacznie zmniejsza intensywność bolesnych skurczów i klonusów.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania

Baklofen poprawia ruchomość pacjentów, zapewnia im większą autonomię i ułatwia fizjoterapię. Baklofen hamuje ośrodkowy układ nerwowy, powodując uspokojenie, senność, a także działając hamująco na układ oddechowy i układ krążenia.

Wykazano również, że Baklofen Sintetica ma zależny od dawki wpływ na erekcję u mężczyzn poprzez stymulację receptora GABA_B (patrz punkt 4.8)

Produkt leczniczy Baclofen Sintetica można uznać za alternatywę dla inwazyjnych procedur neurochirurgicznych.

Podanie baklofenu bezpośrednio do przestrzeni mózgowo-rdzeniowej umożliwia skuteczne leczenie spastyczności dawkami co najmniej 400 do 1000-krotnie mniejszymi od dawek stosowanych w terapii doustnej.

Wstrzyknięcie dooponowe (bolus).

Działanie pojedynczej dawki produktu leczniczego podanej dooponowo zazwyczaj rozpoczyna się po upływie 0,5 do 1 godziny od podania produktu. Maksymalne działanie spazmolityczne jest widoczne zazwyczaj po 4 godzinach od podania produktu i utrzymuje się przez około 4 do 8 godzin. Początek działania produktu leczniczego, maksymalne działanie lecznicze oraz czas działania różnią się u poszczególnych pacjentów i zależą od dawki, nasilenia objawów oraz sposobu i prędkości podawania roztworu.

Ciągła infuzja.

Przeciwpastyczne działanie baklofenu rozpoczyna się po 6 do 8 godzin od rozpoczęcia ciągłego wlewu i osiąga szczytowy efekt w ciągu 24 do 48 godzin.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Opisane niżej parametry kinetyczne należy interpretować z uwzględnieniem dooponowej drogi podania i powolnego krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego.

Wchłanianie

Bezpośrednia infuzja do przestrzeni podpajęczynówkowej rdzenia kręgowego pozwala ominąć procesy absorpcji produktu i umożliwia ekspozycję miejsc receptorowych w rogach tylnych rdzenia na jego działanie.

Dystrybucja

Po pojedynczym dooponowym wstrzyknięciu dawki w bolusie lub krótkotrwałej infuzji, objętość dystrybucji, obliczona na podstawie stężenia produktu leczniczego w płynie mózgowo-rdzeniowym mieści się w zakresie od 22 do 157 ml. Podczas ciągłej infuzji dooponowej w dawkach dobowych od 50 do 1200 mikrogramów stężenie baklofenu w płynie mózgowo-rdzeniowym w okolicy lędźwiowej wynosi nawet 130 do 1240 nanogramów/ml w stanie stacjonarnym. Zgodnie z okresem półtrwania mierzonym w płynie mózgowo-rdzeniowym, stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 1 do 2 dni. Podczas wlewu dooponowego stężenia w osoczu nie przekraczają 5 nanogramów /ml, co potwierdza, że przenikanie baklofenu przez barierę krew-mózg jest powolne.

Eliminacja

Po pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym lub krótkotrwałym wlewie 50 do 136 mikrogramów baklofenu, okres półtrwania w fazie eliminacji w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosi od 1 do 5 godzin. Nie ustalono okresu półtrwania baklofenu w płynie mózgowo-rdzeniowym w stanie stacjonarnym.

Średni klirens w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosi około 30 ml/h po wstrzyknięciu zarówno pojedynczego bolusa, jak i w ciągłym wlewie do podpajęczynówkowej przestrzeni lędźwiowej za pomocą wszczepionej pompy.

W stanie stacjonarnym podczas ciągłej dooponowej infuzji, gradient średniego stężenia baklofenu od poziomu lędźwiowego do poziomu zbiorników mózgowych wynosił od 1,8:1 do 8,7:1 (średnio 4:1). Ma to kliniczne znaczenie, ponieważ spastyczność kończyn dolnych może być skutecznie leczona bez znacznego wpływu na kończyny górne, przy mniejszym niekorzystnym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy ze względu na działanie leku na ośrodki w mózgu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak jest danych farmakokinetycznych pochodzących od pacjentów w podeszłym wieku po podaniu produktu leczniczego Baclofen Sintetica. Z danych dotyczących podania pojedynczej dawki produktu w postaci doustnej wynika, że u pacjentów w podeszłym wieku wydalanie produktu jest wolniejsze, jednak pole pod krzywą AUC baklofenu jest podobne do wartości obserwowanych u młodych dorosłych. Z ekstrapolacji tych wyników na leczenie wieloma dawkami wynika brak istotnych różnic farmakokinetycznych pomiędzy młodymi osobami dorosłymi a pacjentami w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież (w wieku 8-18 lat) którym przewlekłe podawano dooponowo baklofen w dawce 77-400 mikrogramów / dobę, stężenia leku w osoczu wynosiło 10 nanogramów/ml lub mniej.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak danych farmakokinetycznych pochodzących od pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby po podaniu produktu leczniczego Baclofen Sintetica. Jednak, ponieważ wątroba nie odgrywa istotnej roli w usuwaniu baklofenu, jest mało prawdopodobne, by u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby farmakokinetyka baklofenu uległa zmianom w stopniu istotnym klinicznie.

Zaburzenia czynności nerek

Brak jest danych farmakokinetycznych pochodzących od pacjentów z zaburzeniami czynności nerek po podaniu produktu leczniczego Baclofen Sintetica. Ponieważ baklofen jest głównie wydalany przez nerki w postaci niezmienionej, nie można wykluczyć kumulacji leku w postaci niezmienionej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

2-letnie badanie prowadzone na szczurach (doustna postać) nie wykazało rakotwórczego działania baklofenu. Badanie to wykazało zależne od dawki zwiększenie częstości występowania torbieli jajnika i mniej wyraźne zwiększenie częstości występowania powiększenia nadnerczy i(lub) zmian krwotocznych nadnerczy. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane. Badania mutagenne *in vivo* i *in vitro* nie wykazały działania mutagennego.

Baklofen w postaci doustnej w dużych dawkach zwiększa częstość występowania przepuklin pępowinowych u płodów szczurów. Nie stwierdzono działania teratogennego u myszy.

Zaobserwowano zwiększoną częstość opóźnienia wzrostu płodu (kostnienia) u szczurów po dużych dawkach doustnych baklofenu. Podanie dużych dawek doustnych baklofenu zwiększało również częstość występowania nieskostniałych jąder przednich i tylnych paliczków u płodów królików.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Wykazano niezgodność chemiczną pomiędzy dekstrozą a baklofenem.

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6

6.3 Okres ważności

5 lat

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. Jeśli nie jest zużyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w lodówce, nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Baclofen Sintetica 2 mg/ml (10 mg/5 ml)

Przezroczyste, bezbarwne ampułki, wykonane ze szkła typu I, o pojemności 5 ml z podziałką i fioletowym znacznikiem na pierścieniu.

Pudełko z 1, 5 lub 10 ampułkami zawierającymi 5 ml roztworu.

Baclofen Sintetica 2 mg/ml (10 mg/5 ml)

Przezroczyste, bezbarwne ampułki, wykonane ze szkła typu I, o pojemności 5 ml z podziałką i fioletowym znacznikiem na pierścieniu zapakowane w jałowy blister z tworzywa sztucznego.

Pudełko z 5 lub 10 ampułkami zawierającymi 5 ml roztworu.

Baclofen Sintetica 2 mg/ml (40 mg/20 ml)

Przezroczyste, bezbarwne ampułki, wykonane ze szkła typu I, o pojemności 20 ml z podziałką i zielonym znacznikiem na pierścieniu.

Pudełko z 1 ampulką zawierające 20 ml roztworu.

Baclofen Sintetica 2 mg/ml (40 mg/20 ml)

Przezroczyste, bezbarwne ampulki, wykonane ze szkła typu I, o pojemności 20 ml z podziałką i zielonym znacznikiem na pierścieniu zapakowane w jałowy blister z tworzywa sztucznego.

Pudełko z 1 ampulką zawierające 20 ml roztworu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Niewykorzystany roztwór należy usunąć.

Instrukcje dotyczące użytkowania/obsługi.

Produkt leczniczy Baclofen Sintetica jest przeznaczony do wstrzykiwań dooponowych i ciągłych wlewów oraz jest podawany zgodnie z instrukcjami dołączanymi do systemów do infuzji.

Baclofen Sintetica 10 mg / 5 ml:

Aby otworzyć opakowanie Baclofen Sintetica, należy przytrzymać opakowanie obiema rękami i obrócić brzegi w przeciwnym kierunku, aż do otwarcia. (Dotyczy wyłącznie ampulek nie zapakowanych w blistry).

Stabilność.

Wykazano, stabilność produktu leczniczego Baclofen Sintetica przez 180 dni we wszczepialnych pompach z certyfikatem UE.

Tam gdzie jest to możliwe, przed ich podaniem, produkty lecznicze przeznaczone do stosowania pozajelitowego należy sprawdzić pod kątem obecności cząstek stałych i jakichkolwiek zmian koloru.

Szczegółowe instrukcje dotyczące podawania

Dokładne określenie stężenia zależy od wymaganej dawki dobowej, jak również od minimalnej szybkości wlewu pompy. Szczegółowe zalecenia znajdują się w instrukcjach obsługi poszczególnych producentów.

Przygotowanie roztworu

Jeśli wymagane jest stężenia inne niż 50, 500 lub 2000 mikrogramów/ml, produkt leczniczy Baclofen Sintetica należy rozcieńczyć w warunkach aseptycznych, w sterylnym i nie zawierającym konserwantów roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań.

Systemy do podawania.

Do długotrwałego podawania dooponowego baklofenu stosowano kilka systemów. Wśród nich można wymienić pompy z certyfikatem UE, które są wszczepialnymi systemami wyposażonymi w zbiornik wielokrotnego napełniania. Systemy te wszczepia się w znieczuleniu miejscowym lub ogólnym pod skórę lub do kieszeni utworzonej w powłoce brzusznej. Systemy te są połączone z cewnikiem dooponowym, który przechodzi podskórną przestrzeń podpajęczynówkową.

Przed użyciem systemów użytkownik powinien zadbać o to, aby specyfikacje techniczne oraz stabilność chemiczna baklofenu w zbiorniku spełniały warunki wymagane do podawania dokanałowego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Münster
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 25681

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

18.12.2019 / 19.11.2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Kwietnia 2021 r