

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lioresal Intrathecal 10 mg/20 ml roztwór do infuzji

Lioresal Intrathecal 10 mg/5 ml roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lioresal Intrathecal 10 mg/20 ml roztwór do infuzji

1 ml roztworu do infuzji zawiera 0,5 mg baklofenu.

1 ampułka z 20 ml roztworu do infuzji zawiera 10 mg baklofenu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

1 ampułka z 20 ml roztworu do infuzji zawiera 70,8 mg sodu.

Lioresal Intrathecal 10 mg/5 ml roztwór do infuzji

1 ml roztworu do infuzji zawiera 2 mg baklofenu.

1 ampułka z 5 ml roztworu do infuzji zawiera 10 mg baklofenu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

1 ampułka z 5 ml roztworu do infuzji zawiera 17,7 mg sodu.

Pełny skład substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Lioresal Intrathecal 10 mg/20 ml roztwór do infuzji

Roztwór do infuzji

Przezroczysty, bezbarwny roztwór do infuzji o pH 5,5-7,0 i osmolarności 270-300 mOsm/kg.

Lioresal Intrathecal 10 mg/5 ml roztwór do infuzji

Roztwór do infuzji

Przezroczysty, bezbarwny roztwór do infuzji o pH 5,5-7,0 i osmolarności 285-315 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Lioresal Intrathecal 10 mg/20 ml oraz Lioresal Intrathecal 10 mg/5 ml roztwór do infuzji

Do leczenia pacjentów z ciężką, przewlekłą spastycznością w przebiegu stwardnienia rozsianego, z urazami rdzenia kręgowego lub urazami pochodzenia mózgowego, których nie można skutecznie leczyć stosując leczenie standardowe.

Dzieci i młodzież (4 do <18 lat)

Produkt leczniczy Lioresal Intrathecal 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

Sposób podawania

Skuteczność produktu leczniczego Lioresal Intrathecal wykazano w badaniach klinicznych używając systemu do infuzji SynchroMed. System ten służący do podawania produktu leczniczego wyposażony jest w zbiornik do wielokrotnego napełniania, który wszczepia się podskórnie pacjentowi, zazwyczaj w tkanki ściany brzucha. Przyrząd ten połączony jest z cewnikiem dooportunym, który biegnie podskórnie od miejsca wszczepienia systemu do przestrzeni podpajęczynówkowej. Dotychczas brak doświadczenia z innymi wszczepianymi systemami do infuzji.

Dooportunowe podawanie baklofenu przez wszczepioną pompę infuzyjną może być wykonywane wyłącznie przez lekarzy posiadających niezbędną wiedzę medyczną i doświadczenie. Szczegółowe instrukcje wszczepienia, programowania i (lub) napełniania pompy są podane przez wytwórcę pompy infuzyjnej i muszą być ściśle przestrzegane.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Lioresal Intrathecal należy podawać w pojedynczych dawkach próbnych w bolusie (przez cewnik zewnątrzoponowy lub przez nakłucie lędźwiowe), a w długotrwałej terapii produkt podaje się za pomocą wszczepianej pompy przeznaczonej do ciągłego podawania produktu Baclofen Intrathecal do przestrzeni podpajęczynówkowej (pompy z certyfikatem UE). W celu ustalenia optymalnego schematu dawkowania każdy pacjent powinien najpierw przejść fazę próbną polegającą na dooportunym podaniu produktu w bolusie, a następnie, przed ustaleniem dawki podtrzymującej, fazę bardzo ostrożnego, stopniowego dostosowywania dawki produktu do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Podanie dawki próbnej, wszczepienie pompy infuzyjnej oraz zwiększanie dawki należy przeprowadzać w warunkach szpitalnych, w ośrodkach posiadających odpowiednie doświadczenie oraz pod nadzorem odpowiednio wykwalifikowanych lekarzy. Należy zapewnić natychmiastowy dostęp do oddziału intensywnej opieki medycznej ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych produktu leczniczego.

W celu ustalenia optymalnego schematu dawkowania produktu leczniczego Lioresal Intrathecal, każdy pacjent otrzymuje najpierw, jako próbę przed rozpoczęciem długotrwałej terapii, 0,05 mg/1 ml produktu leczniczego Lioresal Intrathecal we wstrzyknięciu dooportunym w bolusie przez cewnik dooportunowy lub przez nakłucie lędźwiowe. Następnie należy bardzo uważnie dostosować dawkę indywidualnie do potrzeb pacjenta. Jest to konieczne ze względu na znaczne różnice w dawkach skutecznych terapeutycznie dla poszczególnych pacjentów. W terapii długotrwałej podaje się produkt leczniczy Lioresal Intrathecal 10 mg/20 ml lub Lioresal Intrathecal 10 mg/5 ml za pomocą wszczepianej pompy, dzięki której możliwa jest ciągła infuzja roztworu baklofenu do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Przed podaniem produktu leczniczego Lioresal Intrathecal u pacjentów ze spastycznością pourazową należy przeprowadzić badanie mielograficzne przestrzeni podpajęczynówkowej. W przypadku stwierdzenia w badaniu radiologicznym oznak zapalenia pajęczynówki, nie należy rozpoczynać terapii produktem leczniczym Lioresal Intrathecal.

Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Lioresal Intrathecal, należy upewnić się, że roztwór jest przezroczysty i bezbarwny. Należy podawać tylko klarowny roztwór, praktycznie wolny od cząsteczek. W razie stwierdzenia widocznego zmętnienia lub przebarwienia roztworu, nie należy podawać produktu leczniczego, a wadliwy roztwór należy zniszczyć.

Roztwór pozostaje stabilny, izotoniczny, wolny od ciał gorączkotwórczych i przeciwutleniaczy i ma pH w zakresie 5,5-7,0.

Każda ampułka jest przeznaczona do jednorazowego użytku.

Lioresal Intrathecal 10 mg/20 ml roztwór do infuzji

Lioresal Intrathecal 10 mg/5 ml roztwór do infuzji

Faza wszczepienia pompy infuzyjnej / faza zwiększania dawki (w warunkach szpitalnych)

Po potwierdzeniu odpowiedzi pacjenta na terapię produktem leczniczym Lioresal Intrathecal w fazie próbnej, można rozpocząć dooponową infuzję produktu leczniczego przy użyciu pompy infuzyjnej wymienionej wyżej. Działania zmniejszające napięcie mięśni baklofenu rozpoczyna się po upływie 6 do 8 godzin od rozpoczęcia ciągłej infuzji, a maksymalne działanie produktu leczniczego obserwuje się po 24 do 48 godzinach.

Całkowitą początkową dawkę dobową produktu leczniczego Lioresal Intrathecal oblicza się w następujący sposób:

Jeśli działanie produktu leczniczego po podaniu dawki próbnej utrzymuje się przez ponad 12 godzin, dawkę tę przyjmuje się jako dawkę początkową. Jeśli działanie produktu leczniczego po podaniu dawki próbnej utrzymuje się krócej niż 12 godzin, wówczas dawka początkowa stanowi podwójną dawkę próbną. Nie należy zwiększać dawki produktu w ciągu pierwszych 24 godzin terapii.

Po pierwszym dniu leczenia dawkę produktu leczniczego można stopniowo zwiększać, aby osiągnąć zamierzony efekt leczniczy. Dawki dobowej nie powinno się zwiększać bardziej niż o 10% do 30% poprzednio stosowanej dawki u pacjentów ze spastycznością pochodzenia rdzeniowego i 5% do 15% u pacjentów ze spastycznością pochodzenia mózgowego. W przypadku zastosowania pompy programowanej, zaleca się modyfikację dawki tylko jeden raz na 24 godziny. W przypadku zastosowania pomp nieprogramowanych wyposażonych w cewnik o długości 76 cm, podający 1 ml roztworu na dobę, zaleca się zachowanie 48 godzinnych przerw, co pozwoli na ocenę reakcji pacjenta na nową dawkę produktu leczniczego. Jeśli znaczne zwiększenie dawki dobowej nie spowoduje zwiększenia działania klinicznego, należy sprawdzić prawidłowe funkcjonowanie pompy i drożność cewnika.

Zasadniczo dawkę produktu leczniczego zwiększa się do uzyskania dawki podtrzymującej w zakresie 300 do 800 mikrogramów na dobę u pacjentów ze spastycznością pochodzenia rdzeniowego. Pacjenci ze spastycznością pochodzenia mózgowego zazwyczaj wymagają podania mniejszych dawek (patrz niżej).

Faza terapii długotrwałej

Klinicznym celem leczenia jest utrzymanie możliwie najbardziej prawidłowego napięcia mięśniowego oraz zminimalizowanie częstotliwości i nasilenia skurczów bez wywoływania nietolerowanych działań niepożądanych. Należy stosować najmniejszą dawkę, zapewniającą dobrą kontrolę spastyczności bez wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych. Utrzymanie pewnego poziomu spastyczności jest pożądane, aby uniknąć wrażenia „paraliżu” części ciała pacjenta. Ponadto pewne napięcie mięśniowe i sporadyczne skurcze mięśni mogą wspomagać czynność układu krążenia i przypuszczalnie zapobiec powstawaniu zakrzepicy żył głębokich.

Ponieważ w trakcie leczenia działanie terapeutyczne może ulec zmniejszeniu, a nasilenie spastyczności może się zmienić, zazwyczaj konieczne jest dostosowanie dawki w warunkach szpitalnych w fazie terapii długotrwałej. Również w tym przypadku, dawkę dobową można zwiększyć o 10% do 30% u pacjentów ze spastycznością pochodzenia rdzeniowego i 5% do 20% (górną granicą) u pacjentów ze spastycznością pochodzenia mózgowego poprzez zmianę prędkości infuzji lub zmianę stężenia baklofenu w zbiorniku pompy. I odwrotnie, w razie wystąpienia działań niepożądanych, dobową dawkę produktu leczniczego można zmniejszyć o 10% do 20%.

Jeśli zajdzie konieczność nagłego zwiększenia dawki, aby uzyskać odpowiedni skutek leczenia, należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia awarii pompy, bądź zagięcia, pęknięcia (rozdarcia) lub przemieszczenia się cewnika.

Dawka podtrzymująca produktu leczniczego Lioresal Intrathecal w długotrwałej terapii pacjentów ze **spastycznością pochodzenia rdzeniowego** wynosi zazwyczaj 300 do 800 mikrogramów baklofenu na dobę. Najmniejsze i największe zarejestrowane dawki dobowe podawane poszczególnym pacjentom w fazie nasycania produktem wynosiły odpowiednio 12 mikrogramów i 2003 mikrogramy (badania prowadzone w Stanach Zjednoczonych). Doświadczenie z zastosowaniem dawek przekraczających 1000 mikrogramów na dobę jest ograniczone. Przez kilka pierwszych miesięcy leczenia należy weryfikować dawkę produktu leczniczego i modyfikować ją szczególnie często.

W przypadku pacjentów ze **spastycznością pochodzenia mózgowego** dawki podtrzymujące stosowane podczas długotrwałej terapii przez podanie ciągłej infuzji produktu leczniczego Lioresal Intrathecal zawierają się w zakresie od 22 do 1400 mikrogramów baklofenu na dobę, a średnie dobowe dawki produktu leczniczego wynoszą 276 mikrogramów po 1-rocznym okresie obserwacji i 307 mikrogramów po 2 latach. Dzieci w wieku poniżej 12 lat zazwyczaj wymagają podania mniejszych dawek (zakres: 24 do 1199 mikrogramów na dobę; średnio: 274 mikrogramów na dobę).

Jeśli parametry techniczne pompy pozwalają, po ustaleniu dawki dobowej produktu i ustabilizowaniu działania przeciwskurczowego można próbować dostosować podawanie produktu leczniczego do dobowego rytmu spastyczności. Na przykład, jeśli skurcze występują częściej w godzinach nocnych, może to wymagać 20% zwiększenia prędkości infuzji na godzinę. Zmiany prędkości infuzji należy zaprogramować tak, by miały one miejsce na 2 godziny przed wystąpieniemżądanego działania klinicznego.

Przez cały okres leczenia, w ośrodku prowadzącym leczenie konieczna jest regularna, co najmniej comiesięczna kontrola tolerancji produktu leczniczego Lioresal Intrathecal i ewentualnych oznak zakażenia. Należy regularnie sprawdzać prawidłowe funkcjonowanie systemu infuzyjnego. Rozwój miejscowego zakażenia lub nieprawidłowe działanie cewnika może spowodować przerwę w dooponowym podawaniu produktu leczniczego Lioresal Intrathecal ze skutkami zagrażającymi życiu pacjenta (patrz punkt 4.4).

Stężenie baklofenu wymagane podczas napełniania pompy zależy od całkowitej dawki dobowej produktu oraz od prędkości infuzji przez pompę. Jeśli konieczne jest podawanie baklofenu w stężeniach innych niż 0,05 mg/ml, 0,5 mg/ml lub 2 mg/ml, produkt leczniczy Lioresal Intrathecal należy rozcieńczyć w warunkach aseptycznych stosując jałowy roztwór NaCl do wstrzykiwań, nie zawierający środków konserwujących. W tym przypadku należy przestrzegać instrukcji podanej przez wytwórcę pompy infuzyjnej.

Okolo 5% pacjentów może wymagać podania większej dawki produktu ze względu na zmniejszenie skuteczności leczenia (rozwój tolerancji) podczas długotrwałego leczenia. Jak opisano w literaturze, rozwojowi tolerancji zapobiega zachowanie 10 do 14-dniowej przerwy w podawaniu baklofenu, podczas której należy podawać siarczan morfiny bez zawartości środków konserwujących. Po tym okresie pacjent może znów reagować na leczenie produktem leczniczym Lioresal Intrathecal. Należy zachować ostrożność dokonując zmiany z leczenia produktem leczniczym Lioresal Intrathecal na morfinę i odwrotnie (patrz punkt 4.5). Terapię należy wznowić podając dawkę początkową stosowaną w infuzji ciągłej, a następnie ponownie stopniowo zwiększać dawkowanie, aby uniknąć działań niepożądanych z powodu przedawkowania. Procedurę tę należy przeprowadzać w warunkach szpitalnych.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów ze spowolnionym krążeniem płynu mózgowo-rdzeniowego spowodowanym np. blokadą wynikającą ze stanu zapalnego lub urazu, opóźniona migracja produktu Lioresal Intrathecal może zmniejszać przeciwskurczowe działanie produktu i zwiększać działania niepożądane (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek leczonych produktem leczniczym Lioresal Intrathecal.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, może zaistnieć potrzeba zmniejszenia dawki ze względu na stan kliniczny pacjenta lub stopień zmniejszenia klirensu nerkowego.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczonych produktem leczniczym Lioresal Intrathecal. Nie zaleca się dostosowywania dawki produktu, ponieważ wątroba nie odgrywa istotnej roli w metabolizmie baklofenu po dooponowym podaniu produktu leczniczego Lioresal Intrathecal. Z tego względu nie należy spodziewać się, by zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Pompę można wszczepiać wyłącznie pacjentom spełniającym określone wymogi odnośnie rozmiaru ciała.

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci poniżej 6 lat jest ograniczone.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Baklofen Intrathecal podawanego dooponowo w leczeniu ciężkiej spastyczności pochodzenia mózgowego lub rdzeniowego u dzieci w wieku poniżej 4 lat nie zostały ustalone (patrz także punkt 4.4).

U dzieci w wieku od 4 do <18 lat ze spastycznością pochodzenia mózgowego lub rdzeniowego, wstępna dawka podtrzymująca produktu leczniczego Baklofen Intrathecal podawanego dooponowo w długotrwałej ciągłej infuzji waha się od 25 do 200 µg na dobę (mediana dawki: 100 µg na dobę). Całkowita dawka dobową zazwyczaj jest zwiększana w pierwszym roku leczenia, dlatego dawkę podtrzymującą należy dostosować do indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie. Doświadczenie z podawaniem dawek większych niż 1 000 mikrogramów na dobę jest ograniczone.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych wiek części pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lioresal Intrathecal przekraczał 65 lat i u tych chorych nie obserwowano szczególnych problemów. Doświadczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Lioresal w postaci tabletek pokazuje jednak, że w tej grupie wiekowej działania niepożądane produktu leczniczego mogą występować częściej. Z tego względu pacjenci w podeszłym wieku wymagają uważnego monitorowania pod kątem ewentualnych działań niepożądanych.

Przerwanie leczenia

Nie przewiduje się szczególnych ograniczeń czasu trwania terapii.

Wyłączając nagłe przypadki spowodowane przedawkowaniem produktu leczniczego lub wystąpieniem ciężkich działań niepożądanych, leczenie należy zawsze kończyć poprzez stopniowe zmniejszanie dawki. Nie wolno w sposób nagły przerywać podawania produktu leczniczego Lioresal Intrathecal. Nagłe przerwanie dooponowej infuzji produktu leczniczego Lioresal Intrathecal może mieć takie następstwa jak wysoka gorączka, zmiany stanu psychicznego pacjenta, nasilenie spastyczności w wyniku „efektu z odbicia” oraz sztywność mięśni, niezależnie od przyczyny przerwania terapii. W rzadkich przypadkach działania te mogą rozwinąć się w napady padaczkowe /stan padaczkowy, rabdomiolizę, niewydolność wielonarządową i śmierć (patrz punkt 4.4).

Nagłe przerwanie leczenia produktem leczniczym Lioresal Intrathecal, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących dawki przekraczające normalne dawkowanie, może doprowadzić do nasilenia spastyczności do poziomu nietolerowanego przez pacjenta. Po nagłym odstawieniu produktu leczniczego Lioresal tabletki obserwowano także dezorientację, zaburzenia czucia i postrzegania, zaburzenia nastroju z omamami, napady padaczkowe /stan padaczkowy i niekiedy nasilenie spastyczności, zwłaszcza po długotrwałym leczeniu.

Objawy po przerwaniu leczenia

Nagle przerwanie dooponowej infuzji produktu leczniczego Lioresal Intrathecal może wywołać takie objawy jak wysoka gorączka, zmiany stanu psychicznego pacjenta, nasilenie spastyczności w wyniku „efektu z odbicia” oraz sztywność mięśni, niezależnie od przyczyny przerwania terapii, a w rzadkich przypadkach działania te mogą rozwinąć się w napady padaczkowe /stan padaczkowy, rabdomiolizę, niewydolność wielonarządową i śmierć (patrz punkt 4.4).

Objawy przerwania leczenia można mylnie zinterpretować jako objawy zatrucia produktem leczniczym, które także wymagają hospitalizacji.

Leczenie w przypadku wystąpienia objawów przerwania leczenia

Aby zapobiec wystąpieniu zagrażających życiu działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego lub działań układowych ważne jest szybkie postawienie prawidłowego rozpoznania oraz podjęcie leczenia na oddziale intensywnej opieki medycznej (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Lioresal Intrathecal nie wolno podawać w przypadku:

- nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1),
- padaczki odpornej na leczenie.

Produkt leczniczy Lioresal Intrathecal powinien być podawany wyłącznie do przestrzeni podpajęczynówkowej. Produktu leczniczego Lioresal Intrathecal nie należy podawać dożylnie, domięśniowo, podskórnym lub do przestrzeni nadtwardówkowej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Lioresal Intrathecal można podawać wyłącznie z zachowaniem szczególnej ostrożności pacjentom z:

- zaburzeniami krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego spowodowanymi utrudnieniami przepływu,
- padaczką lub innymi chorobami mózgu przebiegającymi z napadami drgawkowymi,
- objawami porażenia opuszkowego lub częściowym porażeniem mięśni oddechowych,
- ostrymi lub przewlekłymi stanami dezorientacji,
- stanami psychiatrycznymi, schizofrenią lub chorobą Parkinsona,
- zaburzeniami odruchów autonomicznych w wywiadzie,
- niewydolnością krążenia mózgowego lub układu oddechowego,
- współistniejącym wzmożonym napięciem zwieracza pęcherza,
- zaburzeniami czynności nerek,
- wrzodami trawiennymi,
- ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

U pacjentów ze spastycznością spowodowaną urazem głowy, zaleca się, by długotrwałe dooponowe podawanie baklofenu rozpoczynać po uzyskaniu stabilizacji objawów spastyczności (tzn. co najmniej po upływie jednego roku od urazu). Dzieci powinny mieć wystarczającą masę ciała umożliwiającą wszczęcie pompy do przewlekłych 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 Lioresal Intrathecal u dzieci w wieku poniżej czterech lat.

Podanie dawki próbnej, wszczęcie pompy infuzyjnej oraz stopniowe zwiększanie dawki podawanej dooponowo należy przeprowadzać w warunkach szpitalnych, w ośrodkach posiadających odpowiednie doświadczenie oraz pod nadzorem odpowiednio wykwalifikowanych lekarzy, aby zapewnić ciągłe monitorowanie stanu pacjenta.

Należy zapewnić natychmiastowy dostęp do oddziału intensywnej opieki medycznej ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych produktu leczniczego. Przed rozpoczęciem leczenia należy podjąć odpowiednie środki ostrożności. Po kolejnym napełnieniu pompy należy monitorować stan pacjenta przez 24 godziny. W tym okresie konieczne jest zapewnienie pacjentowi szybkiego dostępu do fachowej opieki lekarskiej.

Nagle przerwanie dooponowego podawania produktu leczniczego Lioresal może mieć takie następstwa jak wysoka gorączka, zmiany stanu psychicznego pacjenta, nasilenie spastyczności w wyniku „efektu z odbicia” oraz sztywność mięśni, niezależnie od przyczyny przerwania terapii, a w rzadkich przypadkach działania te mogą rozwinąć się w napady padaczkowe / stan padaczkowy, rabdomiolizę, niewydolność wielonarządową i śmierć.

Aby zapobiec nagłemu przerwaniu dooponowego podawania produktu leczniczego Lioresal należy zwrócić szczególną uwagę na zaprogramowanie i monitorowanie systemu infuzyjnego, planowany czas i procedury napełniania pompy i sygnały alarmowe pompy. Pacjenci i ich opiekunowie muszą zostać poinformowani o konieczności zgłaszania się na ustalone wcześniej wizyty, podczas których zbiornik pompy jest ponownie napełniany produktem leczniczym oraz o wczesnych objawach odstawienia baklofenu (np. priapizm). Należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów z oczywistymi czynnikami ryzyka (np. pacjentów z urazami rdzenia kręgowego w okolicy szóstego kręgu piersiowego lub wyżej, pacjentów z trudnościami w komunikowaniu się oraz pacjentów, u których wcześniej wystąpiły objawy odstawienia po przerwaniu terapii baklofenem w postaci doustnej lub dooponowej).

Wytwórcy systemów infuzyjnych dołączają do swoich urządzeń szczegółowe instrukcje dotyczące programowania i napełniania pomp, które należy ściśle przestrzegać. Dotychczasowe doświadczenie odnosi się wyłącznie do użycia systemu SynchroMed. Brak potwierdzonych doświadczeń z zastosowaniem innych systemów infuzyjnych.

Warunkiem wstępnym do leczenia produktem leczniczym Lioresal Intrathecal roztwór do infuzji jest zdolność tolerowania i odpowiedzi na podanie pojedynczego dooponowego wstrzyknięcia dawki bolusowej nie większej niż 100 mikrogramów baklofenu w postaci produktu leczniczego Lioresal Intrathecal 0,05 mg/1 ml. Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Lioresal Intrathecal należy zmniejszyć dawki innych nieskutecznych leków zmniejszających napięcie mięśniowe.

Opieka medyczna

Nie należy wszczepiać systemu do infuzji przed odpowiednim sprawdzeniem reakcji pacjenta na pojedyncze dooponowe wstrzyknięcie produktu leczniczego Lioresal Intrathecal 0,05 mg/1 ml. Pierwsze dooponowe podanie produktu, wszczepienie pompy infuzyjnej, pierwsza infuzja oraz faza zwiększania dawki produktu leczniczego Lioresal Intrathecal mogą być związane z ryzykiem takich powikłań jak zahamowanie czynności OUN, zapaść sercowo-naczyniowa i niewydolność oddechowa. Z tego względu wymienione wyżej etapy leczenia należy przeprowadzać w warunkach szpitalnych, z dostępem do oddziału intensywnej opieki medycznej, a także przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania. Należy zapewnić pacjentowi dostęp do wszelkich urządzeń niezbędnych dla przeprowadzenia natychmiastowej reanimacji w razie wystąpienia zagrażających życiu objawów ciężkiego przedawkowania. Lekarz prowadzący leczenie musi posiadać odpowiednie doświadczenie w dooponowym podawaniu leków i stosowanych w takich przypadkach systemach infuzyjnych.

Monitorowanie pacjentów

Po chirurgicznym wszczepieniu pompy infuzyjnej, a zwłaszcza w początkowym okresie jej funkcjonowania i przy zmianie stężenia baklofenu lub prędkości infuzji, należy szczególnie dokładnie obserwować pacjenta aż do chwili, gdy 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 te osoby zwłaszcza z objawami przedawkowania

lub nagłego odstawienia produktu, postępowaniem w tych przypadkach oraz z zasadami postępowania z pompą infuzyjną i miejscem jej wszczępienia.

Naciek zapalny na końcówce wszczępionego cewnika

Zgłaszano przypadki nacieku zapalnego na końcówce wszczępionego cewnika, który może spowodować ciężkie zaburzenia neurologiczne. Do najczęstszych objawów związanych z naciekiem zapalnym należą: 1) zmniejszenie odpowiedzi terapeutycznej (pogorszenie spastyczności, powrót spastyczności, gdy uprzednio była ona dobrze kontrolowana, objawy odstawienia, słaba odpowiedź na zwiększanie dawki lub zmianę jej częstości, lub znaczne zwiększenie dawki), 2) ból, 3) deficyt neurologiczny /dysfunkcja. Lekarze powinni dokładnie monitorować pacjentów poddanych terapii dokanałowej w kierunku jakichkolwiek nowych przedmiotowych lub podmiotowych objawów neurologicznych, szczególnie, jeśli są stosowane leki recepturowe lub terapia mieszana zawierająca opiaty. U pacjentów z nowymi przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami neurologicznymi, wskazującymi na naciek zapalny, należy rozważyć konsultację neurochirurgiczną, ponieważ wiele objawów nacieku zapalnego nie różni się od objawów choroby u pacjentów z ciężką spastycznością. W niektórych przypadkach, przeprowadzenie badania obrazowego może być odpowiednią metodą do potwierdzenia lub wykluczenia nacieku zapalnego.

Wszczępienie pompy

Przed wszczępieniem pompy należy upewnić się, że pacjent nie ma zakażenia, ponieważ obecność infekcji zwiększa ryzyko powikłań po zabiegu. Ponadto, zakażenia układowe utrudniają proces dostosowywania dawki produktu leczniczego.

Napełnianie zbiornika pompy

Ponowne napełnianie zbiornika pompy może wykonywać jedynie odpowiednio przeszkolony i wykwalifikowany lekarz, zgodnie z instrukcją załączoną przez wytwórcę pompy infuzyjnej. Zbiornik należy napełniać we właściwych odstępach czasowych unikając sytuacji, w której doszłoby do opróżnienia zbiornika, co spowoduje nawrót ciężkiej spastyczności (patrz punkt Objawy po przerwaniu leczenia).

Przy uzupełnianiu produktu leczniczego konieczne jest ściśle przestrzeganie zasad aseptyki, aby uniknąć zakażenia przez drobnoustroje i innych zakażeń. Po każdym napełnieniu zbiornika lub wszelkich czynnościach dotyczących zbiornika pompy pacjent powinien pozostawać pod obserwacją, odpowiednio do swojego stanu klinicznego. Należy zachować nadzwyczajną ostrożność podczas napełniania pompy wyposażonej w port z bezpośrednim dostępem do cewnika dooponowego. Bezpośrednie wstrzyknięcie produktu do cewnika przez port dostępu mogłoby wywołać objawy przedawkowania zagrażające życiu pacjenta.

Dodatkowe uwagi o modyfikacji dawkowania

Utrzymanie spastyczności na pewnym poziomie jest niekiedy konieczne dla zachowania właściwej postawy ciała, równowagi i innych czynności. Aby zapobiec nadmiernemu osłabieniu i w konsekwencji upadkom pacjenta, należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Lioresal Intrathecal w tych przypadkach. Utrzymywanie pewnego napięcia mięśniowego i rzadko występujących skurczy może być również konieczne dla wspomagania czynności układu krążenia i zapobiegania zakrzepicy żył głębokich.

Objawy po przerwaniu leczenia (w tym objawy towarzyszące wadliwemu działaniu cewnika lub urządzenia)

Nagle przerwanie leczenia produktem leczniczym Lioresal Intrathecal, niezależnie od przyczyny może objawiać się wzmożoną spastycznością w mechanizmie „efektu z odbicia”, świadem, parestezjami (uczuciem mrowienia lub pieczenia) i niedociśnieniem tętniczym, prowadząc w konsekwencji do takich następstw jak stan 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, rabdomiolizę, koagulopatię, niewydolność wielonarządową i śmierć.

Wszyscy pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Lioresal Intrathecal są potencjalnie narażeni na ryzyko związane z nagłym przerwaniem leczenia. Dlatego 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 leczenia produktem leczniczym Lioresal Intrathecal, zwłaszcza objawów typowych dla wczesnej fazy zespołu odstawienia produktu (np. priapizm).

Do wczesnych objawów odstawienia produktu leczniczego Lioresal Intrathecal należy nawrót pierwotnej spastyczności, świąd, niskie ciśnienie tętnicze krwi parestezje i priapizm. Niektóre objawy kliniczne zaawansowanego zespołu odstawienia przypominają objawy zaburzenia odruchów autonomicznych, zakażenie lub posocznice, hipertermię złośliwą, złośliwy zespół neuroleptyczny i inne choroby towarzyszące stanowi podwyższonego metabolizmu lub nadmiernemu rozpadowi mięśni prążkowanych.

Innymi objawami nagłego przerwania terapii mogą być: omamy, stany psychiatryczne, maniakalne lub paranoidalne, ciężkie bóle głowy i bezsenność. U jednego pacjenta z zespołem przypominającym zespół sztywności uogólnionej obserwowano przełom autonomiczny z niewydolnością serca.

W większości przypadków objawy odstawienia występują w ciągu kilku godzin lub dni po zaprzestaniu dooportunego podawania leku. Przyczyną nagłego przerwania dooportunego podawania leku jest zwykle wadliwe działanie cewnika (zwłaszcza problemy z połączeniem), mała objętość roztworu w zbiorniku pompy oraz wyczerpanie baterii pompy a także wadliwe działanie urządzenia (patrz punkt 4.8). Zgłaszano wadliwe działanie urządzenia skutkujące niewłaściwym dostarczeniem produktu leczniczego prowadzącym do wystąpienia objawów odstawienia, które mogą powodować zgon. Aby zapobiec nagłemu przerwaniu dooportunego podania produktu leczniczego należy zwrócić szczególną uwagę na programowanie i monitorowanie systemu infuzyjnego, planowany czas i procedury napełniania pompy oraz sygnały alarmowe pompy.

Leczenie objawów po przerwaniu /zaprzestaniu terapii

Szybkie i prawidłowe potwierdzenie diagnozy oraz podjęcie leczenia na oddziale pomocy doraźnej lub intensywnej opieki medycznej mają duże znaczenie w zapobieganiu zagrażającym życiu objawom ze strony OUN i objawom układowym po przerwaniu podawania produktu leczniczego Lioresal Intrathecal. Zalecane leczenie to podjęcie podawania produktu leczniczego Lioresal Intrathecal w dawce identycznej lub zbliżonej do dawki podawanej przed przerwaniem podawania produktu leczniczego Lioresal Intrathecal. Jeśli jednak podawania produktu leczniczego Lioresal Intrathecal nie można wdrożyć natychmiast, 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 leczenia produktem leczniczym Lioresal Intrathecal.

Produkt leczniczy Lioresal Intrathecal 10 mg/20 ml roztwór do infuzji zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na maksymalną dawkę 4 ml (odpowiadającą 2 mg baklofenu), patrz punkt 4.2.

Produkt leczniczy Lioresal Intrathecal 10 mg/5 ml roztwór do infuzji zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na maksymalną dawkę 1 ml (odpowiadającą 2 mg baklofenu), patrz punkt 4.2.

Zaburzenia czynności nerek

Po doustnym podaniu produktu leczniczego Lioresal zgłaszano występowanie poważnych objawów neurologicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Z tego względu należy zachować ostrożność podając produkt Lioresal Intrathecal pacjentom z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku >65 lat

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na działania niepożądane produktu leczniczego Lioresal w postaci doustnej w fazie nasycania dawki i może to również dotyczyć produktu Lioresal Intrathecal.

Skolioza

U pacjenta leczonego produktem Lioresal Intrathecal zgłoszono pojawienie się skoliozy lub nasilenie istniejącej wcześniej skoliozy. Podczas leczenia produktem Lioresal Intrathecal należy monitorować objawy skoliozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi lub inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z innymi lekami.

Doświadczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Lioresal Intrathecal w skojarzeniu z lekami o działaniu układowym pozwalające na przewidywanie konkretnych interakcji typu lek-lek jest niewielkie, jednak sugeruje się, że małe pole pod krzywą AUC baklofenu obserwowane po dooponowym podaniu może zmniejszać ryzyko wystąpienia interakcji farmakokinetycznych (patrz punkt 5.2).

Alkohol i inne związki mające wpływ na OUN

Produktu leczniczego Lioresal Intrathecal nie należy podawać jednocześnie z innymi lekami zmniejszającymi napięcie mięśni, by uniknąć możliwych działań niepożądanych.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Lioresal Intrathecal i innych leków o hamującym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy (np. leków przeciwbólowych, neuroleptyków, barbituranów, benzodiazepin, leków anksjolitycznych) może nasilać działanie produktu leczniczego Lioresal Intrathecal. Należy unikać zwłaszcza jednoczesnego spożywania alkoholu, ponieważ interakcje z alkoholem są nieprzewidywalne.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

Podczas jednoczesnego przyjmowania produktu leczniczego Lioresal tabletki, pewne leki stosowane w leczeniu depresji (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne) mogą nasilać działanie produktu leczniczego Lioresal, co może prowadzić do znacznego zwiotczenia mięśni. Nie można więc wykluczyć występowania tego typu interakcji podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego Lioresal Intrathecal i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.

Leki przeciwnadciśnieniowe

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Lioresal w postaci tabletek z lekami przeciwnadciśnieniowymi może spowodować nasilenie działania zmniejszającego ciśnienie tętnicze krwi. Z tego względu podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego Lioresal Intrathecal i leków zmniejszających ciśnienie tętnicze należy regularnie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi. Jeśli jest to konieczne, dawkowanie leków przeciwnadciśnieniowych należy zmniejszyć.

Morfina

Skojarzenie produktu leczniczego Lioresal Intrathecal z morfiną spowodowało u jednego pacjenta spadek ciśnienia tętniczego krwi. W takich przypadkach nie można wykluczyć ryzyka zaburzeń oddychania oraz zaburzeń OUN. Należy zatem pamiętać o zwiększonym ryzyku tych zaburzeń u pacjentów przyjmujących jednocześnie opioidy lub benzodiazepiny.

Środki znieczulające

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 Lioresal Intrathecal.

Lewodopa/inhibitor DDC

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Lioresal w postaci doustnej i lewodopy/inhibitora DDC powodowało zwiększenie ryzyka wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych jak omamy wzrokowe, stany splątania, ból głowy i nudności. Zgłaszano także zaostrzenie objawów parkinsonizmu. Z tego względu, należy zachować ostrożność podając dooponowo produkt leczniczy Lioresal Intrathecal pacjentom leczonym lewodopą/inhibitorem DDC.

Dotychczas brak danych dotyczących podawania produktu leczniczego Lioresal Intrathecal jednocześnie z innymi lekami podawanymi dooponowo.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Lioresal Intrathecal u kobiet w ciąży. Po dooponowym podaniu produktu leczniczego Lioresal Intrathecal niewielkie ilości baklofenu są wykrywane w osoczu matki (patrz punkt 5.2). Baklofen przenika przez barierę łożyska i wykazuje toksyczny wpływ na funkcje rozrodcze (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Lioresal Intrathecal nie należy podawać kobietom w okresie ciąży, chyba że przewidywane korzyści z leczenia dla matki przewyższają możliwe ryzyko dla dziecka.

Lioresal nie ma działania teratogennego u myszy, szczurów i królików (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Baklofen przenika do mleka kobiecego. Nie można dotychczas określić stężenia baklofenu w mleku kobiet karmiących piersią ze względu na niewystarczające dostępne dane. Produktu leczniczego Lioresal Intrathecal nie należy stosować w okresie laktacji, chyba że przewidywane korzyści z leczenia dla matki przewyższają możliwe ryzyko dla dziecka.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały, że jest mało prawdopodobne, by baklofen podawany dooponowo miał niekorzystny wpływ na płodność w warunkach istotnych dla zastosowania klinicznego (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych może być znacznie zaburzona podczas leczenia produktem leczniczym Lioresal Intrathecal. Spożywanie alkoholu nasila to zaburzenie.

U niektórych pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lioresal Intrathecal zgłaszano występowanie działań hamujących ośrodkowy układ nerwowy (OUN), takich jak senność i uspokojenie polekowe. Do innych wymienianych działań należą: ataksja, omamy, podwójne widzenie i objawy po zaprzestaniu leczenia.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Lioresal Intrathecal zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie skomplikowanych urządzeń mechanicznych powinna być okresowo oceniana przez lekarza.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane produktu (Tabela 1) pochodzące z badań klinicznych zostały wymienione według klasyfikacji układów narządowych zgodnej z MedDRA. W obrębie każdej grupy układów

narządowych, działania niepożądane produktu zostały sklasyfikowane według częstości występowania poczynając od działań najczęstszych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, określona częstość występowania została zdefiniowana 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	
Często:	Zmniejszenie apetytu
Niezbyt często:	Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Depresja, stan splątania, dezorientacja, pobudzenie, niepokój
Niezbyt często:	Myśli samobójcze, próby samobójcze, obłąd, omamy, dysforia, euforia
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Senność
Często:	Drgawki, letarg, dyzartria, ból głowy, parestezje, śpiączka, sedacja, zawroty głowy Drgawki i bóle głowy występują częściej u pacjentów ze spastycznością pochodzenia mózgowego.
Niezbyt często:	Ataksja, hipotermia, dysfagia, upośledzenie pamięci, oczopląs
Zaburzenia oka	
Często:	Zaburzenia akomodacji z niewyraźnym lub podwójnym widzeniem
Zaburzenia serca	
Niezbyt często:	Bradykardia
Zaburzenia naczyńniowe	
Często:	Hipotonia ortostatyczna
Niezbyt często:	Zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie, zaczerwienienie skóry, bledność
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Zahamowanie czynności oddechowej, aspiracyjne zapalenie płuc, duszność, spowolnienie oddechu
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Wymioty, zaparcie, biegunka, nudności, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzmożone wydzielanie śliny Nudności i wymioty występują częściej u pacjentów ze spastycznością pochodzenia mózgowego.
Niezbyt często:	Niedrożność jelita, zmniejszone poczucie smaku.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Pokrzywka, świąd
Niezbyt często:	Łysienie, nadmierne pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często:	Obniżone napięcie mięśni
Często:	Wzmożone napięcie mięśni, astenia
Częstość nieznana	Skolioza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu Zatrzymanie moczu występuje częściej u pacjentów ze spastycznością pochodzenia mózgowego.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często:	Zaburzenia czynności seksualnych
Częstość nieznana	Zaburzenia erekcji

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często:	Obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, ból, gorączka, dreszcze
Rzadko:	Zagrażające życiu objawy odstawienia produktu spowodowane problemami z podaniem produktu

U około 5% pacjentek ze stwardnieniem rozsianym, którym podawano tabletki Lioresal przez okres do 1 roku w badaniu palpacyjnym stwierdzono torbiele jajnika. W większości przypadków torbiele te zanikły samoistnie, pomimo kontynuowania leczenia. Wiadomo, że u części kobiet w zdrowej populacji torbiele jajnika występują samoistnie.

Wiarygodne ustalenie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi a podaniem produktu leczniczego Lioresal Intrathecal nie zawsze jest możliwe, ponieważ część z obserwowanych zdarzeń niepożądanych mogło być objawami choroby podstawowej. Zwłaszcza często występujące zdarzenia niepożądane, takie jak zawroty głowy, uczucie pustki w głowie, senność, bóle głowy, nudności, spadek ciśnienia tętniczego krwi i osłabienie mięśni są zazwyczaj spowodowane podawaniem produktu leczniczego.

Zdarzenia niepożądane spowodowane wadliwym funkcjonowaniem systemu do infuzji

Należą do nich naciek zapalny na końcówce cewnika, przemieszczenie /zagięcie / pęknięcie (rozdarcie) cewnika z możliwymi komplikacjami, zakażenie w miejscu wszczepienia pompy, posocznica, nagromadzenie płynu surowiczego lub krwi w miejscu wszczepienia pompy z ryzykiem stanu zapalnego, nie działająca pompa i wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego, a także przerwanie ciągłości skóry po dłuższym okresie od implantacji, jak również przedawkowanie lub podanie zbyt małej dawki produktu leczniczego z powodu nieprawidłowego posługiwania się urządzeniem, przy czym w niektórych przypadkach nie może być wykluczony związek przyczynowo-skutkowy z baklofenem. Zgłaszano wadliwe działanie urządzenia skutkujące niewłaściwym dostarczaniem produktu leczniczego prowadzącym do wystąpienia objawów odstawienia, które mogą powodować zgon (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Aleje Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Po stwierdzeniu pierwszych oznak przedawkowania produktu leczniczego Lioresal Intrathecal, należy natychmiast przyjąć pacjenta do szpitala, jeśli wcześniej był on leczony w warunkach ambulatoryjnych.

Należy zwrócić uwagę na objawy przedawkowania przez cały okres leczenia, a zwłaszcza w fazie dawki próbnej i podczas dostosowywania dawki produktu po ponownym wdrożeniu leczenia produktem leczniczym Lioresal Intrathecal.

Przedawkowanie może wystąpić na przykład w wyniku przypadkowego podania zawartości cewnika w trakcie sprawdzania jego drożności lub 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.

U jednego dorosłego pacjenta obserwowano objawy ciężkiego przedawkowania (śpiączka) po wstrzyknięciu pojedynczej dawki 25 mikrogramów baklofenu (Lioresal Intrathecal). Z drugiej strony w pojedynczych przypadkach konieczne i dobrze tolerowane było podanie dawek dobowych 4 000 mikrogramów baklofenu (badania niemieckie). Najmniejsza dawka śmiertelna produktu leczniczego odnotowana w badaniach prowadzonych w Niemczech wynosiła 4 000 mikrogramów, natomiast największa dawka baklofenu, po której pacjent przeżył nie doświadczając następstw przedawkowania wynosi 20 000 mikrogramów (Lioresal Intrathecal).

Objawy zatrucia

Narastające obniżenie napięcia mięśni, zawroty głowy, sedacja, drgawki, utrata przytomności, hipotermia, nadmierne wydzielanie śliny, nudności i wymioty.

Po ciężkim przedawkowaniu produktu leczniczego może wystąpić zahamowanie czynności oddechowej, bezdech i śpiączka.

Leczenie przypadków przedawkowania

Brak jest swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Lioresal Intrathecal. Zasadniczo, należy podjąć następujące działania:

- Usunąć jak najszybciej roztwór produktu leczniczego Lioresal Intrathecal pozostający w zbiorniku pompy.
- Pacjenci z zahamowaniem czynności oddechowej powinni zostać zaintubowani, aż do usunięcia produktu leczniczego Lioresal Intrathecal z organizmu.

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.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna – Leki spazmolityczne o punkcie uchwytu działania w rdzeniu kręgowym, kod ATC - M03BX01

Baklofen jest pochodną p-chlorofenylową kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), który występuje powszechnie w ośrodkowym układzie nerwowym, będąc najważniejszą substancją hamującą przekazywanie bodźców nerwowych w OUN. Dokładny mechanizm działania baklofenu nie został jeszcze w pełni określony. Baklofen pobudza receptory GABA_B, zlokalizowane pre- i postsynaptycznie. Jego działanie polega na zwiększaniu hamowania presynaptycznego głównie w rdzeniu kręgowym, co prowadzi do osłabienia przekaźnictwa bodźców. W rezultacie następuje zmniejszenie spastycznego napięcia mięśni oraz patologicznych odruchów masowych obserwowanych w spastyczności. Jako środek zwiotczający mięśnie o działaniu ośrodkowym, baklofen nie wpływa na transmisję nerwowo-mięśniową.

U ludzi, podobnie jak u zwierząt, baklofen może wykazywać ogólne działanie hamujące na ośrodkowy układ nerwowy, wywołując uspokojenie, senność, a także działając hamująco na układ oddechowy i układ krążenia. Stwierdzono również zależny od dawki hamujący wpływ na erekcję u mężczyzn, poprzez stymulację receptora GABA_B.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Uważa się, że układowa dostępność baklofenu po podaniu dokanałowym (Lioresal Intrathecal) jest mniejsza niż po podaniu doustnym (Lioresal tabletki).

Z uwagi na powolne krążenie płynu mózgowo-rdzeniowego oraz gradient stężenia baklofenu od poziomu łędźwiowego do poziomu zbiorników mózgowych, parametry farmakokinetyczne odnotowane dla płynu mózgowo-rdzeniowego i opisane niżej należy interpretować z uwzględnieniem dużej zmienności między- i wewnątrzosobniczej.

Wchłanianie

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

Podanie baklofenu bezpośrednio do przestrzeni mózgowo-rdzeniowej umożliwia skuteczne leczenie spastyczności dawkami co najmniej 100-krotnie mniejszymi od dawek stosowanych w terapii doustnej (Lioresal tabletki).

Dystrybucja

Po pojedynczym dooponowym wstrzyknięciu dawki w bolusie /krótkotrwałej infuzji, objętość dystrybucji, obliczona na podstawie stężenia produktu leczniczego w płynie mózgowo-rdzeniowym mieści się w zakresie od 22 do 157 ml. Średnia 75 ml odpowiada w przybliżeniu objętości płynu mózgowo-rdzeniowego człowieka, wskazując, że jest to właśnie objętość, w której rozprowadzany jest baklofen. Podczas ciągłej infuzji dooponowej w dawkach dobowych od 50 do 1200 mikrogramów stężenie baklofenu w płynie mózgowo-rdzeniowym w okolicy łędźwiowej wynosi nawet 130 do 1240 nanogramów/ml w stanie stacjonarnym, a wartości te osiągnęte są w ciągu 1 do 2 dni. W stanie stacjonarnym podczas ciągłej dooponowej infuzji dobowych dawek baklofenu z przedziału między 95 do 190 mikrogramów, gradient średniego stężenia baklofenu od poziomu łędźwiowego do poziomu zbiorników mózgowych wynosił 4:1 (zakres 8,7:1 – 1,8:1). Gradient ten nie zależy od pozycji ciała pacjenta. Wszystkie trzy roztwory baklofenu o różnej mocy (gęstość: $1,003 \pm 0,001 \text{ g/cm}^3$ w temperaturze 23°C) są praktycznie izobaryczne z płynem mózgowo-rdzeniowym człowieka (gęstość: $1,006 - 1,008 \text{ g/cm}^3$). Stężenia baklofenu w osoczu po zastosowaniu dokanałowej infuzji dawek stosowanych klinicznie wynoszą mniej niż 5 nanogramów/ml (≤ 10 nanogramów/ml u dzieci), znajdują się zatem poniżej granicy analizy ilościowej.

Wydalenie

Okres półtrwania w fazie eliminacji w płynie mózgowo-rdzeniowym po jednorazowym, dooponowym podaniu dawki we wstrzyknięciu (bolus) lub krótkotrwałej, pojedynczej infuzji dooponowej dawki baklofenu wynoszącej od 50 do 135 mikrogramów waha się od 1 do 5 godzin. Zarówno po podaniu pojedynczej dawki we wstrzyknięciu (bolus) jak i po ciągłej infuzji do przestrzeni podpajęczynówkowej przy pomocy wszczepianej pompy infuzyjnej, średni klirens z płynu mózgowo-rdzeniowego wynosi około 30 ml/h (co odpowiada prędkości fizjologicznego obrotu płynu mózgowo-rdzeniowego). Zatem ilość baklofenu podana w infuzji w ciągu 24 godzin jest w tym samym czasie niemal całkowicie wydalana z płynem mózgowo-rdzeniowym. Po podaniu układowym baklofen jest wydalany niemal całkowicie przez nerki, w postaci niezmienionej. W wyniku dezaminacji oksydacyjnej w wątrobie powstają niewielkie ilości nieaktywnego metabolitu baklofenu (kwasu beta-(p-chlorofenilo)-gamma-hydroksymasłowego). Wyniki badań sugerują, że baklofen nie jest metabolizowany w płynie mózgowo-rdzeniowym. Inne drogi wydalania baklofenu uważa się za nieistotne, zgodnie z obecnym stanem wiedzy.

Badania na zwierzętach wykazały, że po podaniu dużych dawek produktu dochodzi do akumulacji substancji czynnej w płynie mózgowo-rdzeniowym. Nie zbadano, w jakim zakresie fakt ten ma znaczenie dla ludzi i jakich konsekwencji należy oczekiwać.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży odpowiednie stężenia leku w osoczu wynoszą 10 ng/ml lub mniej.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak jest danych farmakokinetycznych pochodzących od pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby po podaniu produktu leczniczego Lioresal Intrathecal. 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 Lioresal Intrathecal. 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

Tolerancja miejscowa

Badania histologiczne w ramach eksperymentów, w których baklofen podawano w ciągłej infuzji dooponowej szczurom (2-4 tygodnie) i psom (2-4 miesiące) nie wykazały oznak miejscowej reakcji lub stanu zapalnego związanego z terapią baklofenem. Obserwowane reakcje przypisuje się podrażnieniu przez cewnik infuzyjny.

Działanie mutagenne i rakotwórcze

Baklofen dał negatywny wynik w badaniach potencjalnego działania mutagennego i genotoksycznego prowadzonych na bakteriach, komórkach ssaków, drożdżach i chomikach chińskich. Uzyskane dowody wskazują, że jest mało prawdopodobne, by baklofen miał działanie mutagenne.

Dwuletnie badanie prowadzone na szczurach, którym podawano doustną postać baklofenu nie wykazało działania rakotwórczego. W tym samym badaniu odnotowano zależne od dawki zwiększenie częstości występowania torbieli jajnika oraz mniej wyraźne zwiększenie częstości występowania powiększenia i (lub) zmian krwotocznych nadnerczy.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W oparciu o badania z podaniem doustnym u szczurów i królików, jest mało prawdopodobne, że baklofen podawany dooponowo powoduje działania niepożądane wpływając na płodność lub na przedurodzeniowy lub pourodzeniowy rozwój. Baklofen nie ma działania teratogenne u myszy, szczurów i królików po podaniu dawek, stanowiących co najmniej 125-krotność maksymalnej dawki dooponowej w mg/kg mc. Produkt leczniczy Lioresal podawany doustnie wykazał zwiększoną częstość występowania przepukliny pępowinowej u płodów szczurów po podaniu dawek stanowiących ok. 500-krotność maksymalnej dawki dooponowej wyrażonej w mg/kg mc. Nieprawidłowość ta nie została zaobserwowana u myszy i królików. Wykazano, że u szczurów i królików produkt leczniczy Lioresal podawany doustnie skutkowało opóźnieniami wzrostu płodu (kostnienia) w dawkach powodujących również toksyczne działania u matki. Baklofen powodował rozszerzenie łuku kręgowego u płodów szczura po dootrzewnowym podaniu dużej dawki produktu.

Baklofen nie wpływał na płodność samic szczura. Możliwy wpływ baklofenu na płodność samców szczura nie został zbadany.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego Lioresal Intrathecal roztwór do infuzji nie wolno mieszać z innymi roztworami do wstrzykiwań lub infuzji z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

Wykazano niezgodność chemiczną pomiędzy dekstrozą a baklofenem.

6.3 Okres ważności

Okres ważności zamkniętych opakowań:
3 lata

Produkt leczniczy powinien być zużyty natychmiast po otwarciu.

Produkt Lioresal Intrathecal zachowuje stabilność we wszczepianym systemie infuzyjnym typu SynchroMed przez 11 tygodni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Nie zamrażać. Nie sterylizować wysoką temperaturą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste, bezbarwne ampułki, wykonane ze szkła typu I (Ph. Eur.), zawierające 20 ml roztworu do infuzji.

Przezroczyste, bezbarwne ampułki, wykonane ze szkła typu I (Ph. Eur.), zawierające 5 ml roztworu do infuzji.

Opakowanie zawiera 1, 2 lub 5 ampulek.

Opakowanie szpitalne zawiera 1, 2 lub 5 ampulek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Niewykorzystany roztwór należy usunąć.

W razie potrzeby produkt leczniczy Lioresal Intrathecal 10 mg/5 ml roztwór do infuzji można rozcieńczać w warunkach aseptycznych przy pomocy jałowego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, nie zawierającego środków konserwujących.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

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

12198
12199

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

11.04.2006/10.02.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04/2018