

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lioresal Intrathecal 0,05 mg/1 ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ampułka z 1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 0,05 mg baklofenu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

1 ampułka z 1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 3,5 mg sodu.

Pełny skład substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przezroczysty, bezbarwny roztwór do wstrzykiwań o pH 5,0–7,0 i osmolarności 280-300 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

W celu sprawdzenia odpowiedzi na dooponowe podanie baklofenu pacjentom 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 SynchronMed. 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 dooponowym, który biegnie podskórnie od miejsca wszczepienia systemu do przestrzeni podpajęczynówkowej. Dotychczas brak doświadczenia z innymi wszczepianymi systemami do infuzji.

Dooponowe 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 dooponowym 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 dooponowym w bolusie przez cewnik dooponowy 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 znajdujący się w ampułce jest stabilny, izotoniczny, wolny od ciał gorączkotwórczych i przeciwutleniaczy, o pH w zakresie 5 do 7.

Każda ampłka jest przeznaczona do jednorazowego użytku.

Lioresal Intrathecal 0,05 mg/1 ml roztwór do wstrzykiwań

Dawka próbna (w warunkach szpitalnych)

Przed rozpoczęciem długotrwałej infuzji produktu leczniczego Lioresal Intrathecal, należy najpierw ocenić odpowiedź pacjenta na baklofen w fazie próbnej. Do tego celu stosuje się produkt leczniczy Lioresal Intrathecal 0,05 mg/1 ml roztwór do wstrzykiwań. Dawkę próbną zazwyczaj podaje się w postaci **nierozcieńczonej** przez cewnik dooponowy lub nakłucie lędźwiowe. Zazwyczaj próbna dawka produktu leczniczego wynosi 25 mikrogramów do 50 mikrogramów baklofenu, co odpowiada zawartości ½ do 1 ampłki produktu leczniczego Lioresal Intrathecal 0,05 mg/1 ml. U dzieci zalecana jest dawka próbna 25 mikrogramów. Dawkę należy podać poprzez zmieszanie z płynem mózgowo-rdzeniowym (CSF, ang. *crebrospinal fluid*) (barbotaż) przez 1 minutę (lub dłużej). W odstępach 24-

godzinnych dawka może być zwiększana o 25 mikrogramów do uzyskania maksymalnej dawki próbnej 100 mikrogramów w następujący sposób:

Tabela 1

Lioresal Intrathecal 0,05 mg/1 ml roztwór do wstrzykiwań	
Dawka próbna [µg baklofenu]	ml roztworu odpowiadające liczbie ampułek
25 µg	0,5 ml = ½ ampułki
50 µg	1,0 ml = 1 ampułka
75 µg	1,5 ml = 1 ½ ampułki
100 µg	2,0 ml = 2 ampułki

Po każdym wstrzyknięciu pacjent powinien pozostawać pod obserwacją przez 4 do 8 godzin.

Działanie pojedynczej dawki produktu leczniczego podanej dooponowo zazwyczaj rozpoczyna się po upływie ½ 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. Konieczne jest odnotowanie klinicznie istotnego zmniejszenia napięcia mięśniowego oraz zmniejszenia częstości i nasilenia skurczów, aby uznać, że pacjent odpowiada na leczenie. Jeśli podanie dawki próbnej równej zawartości 2 ampułek produktu leczniczego Lioresal Intrathecal 0,05 mg/1 ml (odpowiadającej 100 mikrogramom baklofenu) jest niewystarczające, nie należy dalej zwiększać dawki oraz nie należy przechodzić do fazy ciągłej dooponowej infuzji.

Tolerancja dawki próbnej może różnić się u poszczególnych pacjentów. W przeszłości objawy przedawkowania (śpiączka) wystąpiły u jednego pacjenta po podaniu pojedynczej dawki próbnej wynoszącej 25 mikrogramów baklofenu, z tego względu leczenie należy rozpoczynać wyłącznie w warunkach szpitalnych, zapewniając natychmiastowy dostęp do oddziału intensywnej opieki medycznej.

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

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci poniżej 6 lat jest ograniczone.

Produkt leczniczy Lioresal Intrathecal nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 4 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

Wstępna dawka próbna podawana przez nakłucie lędźwiowe pacjentom w wieku od 4 do <18 lat, ustalona na podstawie wieku i wymiarów ciała pacjenta, powinna wynosić 25-50 µg na dobę. U pacjentów nieodpowiadających na leczenie, dawkę produktu można zwiększać o 25 µg na dobę co 24 godziny. U pacjentów pediatrycznych maksymalna dawka próbna nie powinna przekraczać 100 µg na dobę.

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

Nagłe 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, podskórnie 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.

Ścisły nadzór nad pacjentami z dodatkowymi czynnikami ryzyka samobójstwa powinien towarzyszyć leczeniu produktem leczniczym Lioresal Intrathecal. Pacjentów (i ich opiekunów) należy ostrzec o konieczności monitorowania pogarszania się stanu klinicznego, zachowań lub myśli samobójczych lub nietypowych zmian w zachowaniu oraz o konieczności natychmiastowego zasięgnięcia porady lekarza, jeśli objawy te wystąpią.

U pacjentów ze spastycznością spowodowaną urazem głowy, zaleca się, by długotrwałe dooportunowe 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. Dooportunowe 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 dooportunowo 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.

Nagle przerwanie dooportunowego 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.

Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Lioresal Intrathecal należy zmniejszyć dawki innych nieskutecznych leków zmniejszających napięcie mięśniowe.

Opieka medyczna

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

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 wszczepienia.

Faza dawki próbnej

Po podaniu wstępnych dawek próbnych należy uważnie monitorować oddech i czynność układu krążenia. Ma to szczególne znaczenie u pacjentów z chorobami serca i płuc oraz osłabieniem mięśni oddechowych. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów leczonych produktami z grupy benzodiazepin i opioidów, u których występuje zwiększone ryzyko zahamowania czynności oddechowej.

Przed podaniem próbnej dawki produktu leczniczego Lioresal Intrathecal 0,05 mg/1 ml należy upewnić się, że u pacjenta nie występuje zakażenie, ponieważ obecność zakażeń układowych może utrudniać ocenę reakcji pacjenta na dooponowe wstrzyknięcie dawki (bolus).

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

Nagłe przerwanie leczenia produktem leczniczym Lioresal Intrathecal, niezależnie od przyczyny może objawiać się wzmożoną spastycznością w mechanizmie „efektu z odbicia”, świądem, 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 paranooidalne, 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 dooponowego podawania produktu. Zwykle przyczyną nagłego przerwania dooponowego podawania produktu jest wadliwe działanie cewnika (zwłaszcza problemy z połączeniem).

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 0,05 mg/1 ml roztwór do wstrzykiwań zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na maksymalną dawkę 2 ml (odpowiadającą 100 mikrogramom 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 zwiększania dawki i może to również dotyczyć produktu Lioresal Intrathecal.

Skolioza

U ograniczonej liczby pacjentów leczonych produktem Lioresal Intrathecal nie można wykluczyć pojawienia się skoliozy lub nasilenia 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 produktu 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 (patrz punkt 4.4 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania), 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 naczyniowe	
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 z 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 (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 lędźwiowego 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 łądźwiowej 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 łądźwiowego 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-chlorofenylo)-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

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.

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 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

Opakowanie zawiera 5 ampułek.

Opakowanie szpitalne zawiera 5 ampułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Niewykorzystany roztwór należy usunąć.

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

12197

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 kwietnia 2006

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 lutego 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/2020