

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Baclofen Accord, 0,5 mg/mL roztwór do infuzji

Baclofen Accord, 2 mg/mL roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Baclofen Accord, 0,5 mg/mL, roztwór do infuzji

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

Jedna fiolka z 20 mL roztworu do infuzji zawiera 10 mg baklofenu.

Baclofen Accord, 2 mg/mL, roztwór do infuzji

1 mL roztworu do infuzji zawiera 2,0 mg baklofenu.

Jedna ampulka z 5 mL roztworu do infuzji zawiera 10 mg baklofenu.

Jedna fiolka z 20 mL roztworu do infuzji zawiera 40 mg baklofenu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

1 mL roztworu zawiera 3,5 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Klarowny, bezbarwny roztwór pozbawiony widocznych cząstek stałych, o pH 5,0 - 8,0 i osmolalności 250 - 350 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Produkt leczniczy Baclofen Accord jest wskazany u pacjentów z ciężką przewlekłą spastycznością będącą wynikiem urazu, w przebiegu stwardnienia rozsianego lub innych chorób rdzenia kręgowego, którzy nie reagują na doustny baklofen lub inne doustnie podawane przeciwspastyczne produkty lecznicze i (lub) u pacjentów, u których po podaniu skutecznych dawek doustnych występują niemożliwe do zaakceptowania działania niepożądane. Produkt leczniczy Baclofen Accord jest skuteczny u pacjentów z ciężką przewlekłą spastycznością pochodzenia mózgowego, pojawiającą się m.in. w wyniku porażenia mózgowego, urazu mózgu lub incydentu naczyniowo-mózgowego.

Dzieci i młodzież

Baklofen jest wskazany do stosowania u pacjentów w wieku od 4 do poniżej 18 lat z ciężką przewlekłą spastycznością pochodzenia rdzeniowego lub mózgowego (związaną z urazem, w przebiegu stwardnienia rozsianego lub innymi chorobami rdzenia kręgowego), którzy nie reagują na doustne leki przeciwspastyczne (w tym doustny baklofen) i (lub) u których po podaniu skutecznych dawek doustnych występują niemożliwe do zaakceptowania działania niepożądane.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Baclofen Accord należy podawać do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo). Produktu Baclofen Accord nie wolno podawać dożylnie, domięśniowo, podskórnie ani

zewnątrzo. Skuteczność baklofenu podawanego do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) wykazano w badaniach klinicznych z użyciem pompy z certyfikatem UE. Jest to system podawania za pomocą zbiornika (pompy) do wielokrotnego napełniania, który wszczepia się podskórnie, zwykle w ścianę (powłoki) jamy brzusznej. Urządzenie jest połączone z cewnikiem dooponowym, który wprowadza się podskórnie do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo).

Podanie leku Baclofen Accord do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) za pomocą wszczepionego systemu podawania powinno być wykonywane wyłącznie przez lekarzy posiadających niezbędną wiedzę medyczną i doświadczenie.

Szczegółowe instrukcje wszczepienia, programowania i (lub) napełniania pompy są podane przez wytwórców pompy infuzyjnej i muszą być ściśle przestrzegane.

Baclofen Accord, 50 mikrogramów/1 mL jest przeznaczony do podawania w pojedynczych dawkach testowych w bolusie (przez cewnik dooponowy lub przez nakłucie lędźwiowe), a w długotrwałej terapii produkt podaje się za pomocą wszczepianych pomp (pompy z certyfikatem UE) odpowiednich do ciągłego podawania Baclofen Accord, 0,5 mg/mL lub 2 mg/mL do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo). Ustalenie optymalnego schematu dawkowania wymaga, aby każdy pacjent przeszedł wstępną fazę przesiewową z podaniem bolusa do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowego), a następnie bardzo ostrożne, zindywidualizowane dostosowanie dawki przed leczeniem podtrzymującym.

Etapy testowania (dawka próbna), implantacji (wszczepienie pompy) i ustalania dawki podczas podawania do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) należy przeprowadzać w warunkach szpitalnych, w ośrodkach posiadających szczególne doświadczenie, pod ścisłym nadzorem medycznym sprawowanym przez odpowiednio wykwalifikowanych lekarzy. Ze względu na możliwość wystąpienia zdarzeń zagrażających życiu lub poważnych działań niepożądanych należy natychmiast zapewnić intensywną opiekę medyczną (patrz punkt 4.8).

Należy stosować wyłącznie pompy wykonane z materiału, o którym wiadomo, że jest kompatybilny z produktem, wyposażone we wbudowany filtr zatrzymujący bakterie.

Przed podaniem produktu Baclofen Accord należy zbadać przestrzeń podpajęczynówkową u pacjentów ze spastycznością pourazową, stosując odpowiednią technikę obrazowania, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W przypadku stwierdzenia radiologicznych objawów zapalenia pajęczynówki nie należy rozpoczynać leczenia produktem Baclofen Accord.

Roztwór znajdujący się w ampule i (lub) fiolce jest stabilny, izotoniczny, wolny od pirogenów i przeciwutleniaczy, a jego wartość pH wynosi 5,0-8,0.

Każda ampułka/fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Faza przesiewowa u dorosłych

Przed wszczepieniem pompy i rozpoczęciem długotrwałego wlewu baklofenu pacjenci muszą w początkowej fazie badania wykazać pozytywną reakcję na dawkę testową (próbną) podaną do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo). Zwykle w celu wywołania reakcji podaje się dawkę testową w bolusie poprzez nakłucie lędźwiowe lub cewnik dooponowy. Przed badaniem przesiewowym należy upewnić się, że u pacjenta nie występuje zakażenie, ponieważ obecność zakażeń ogólnoustrojowych może uniemożliwić dokładną ocenę reakcji pacjenta.

Początkową fazę badania można przeprowadzić wyłącznie przy użyciu roztworu o niskim stężeniu zawierającego 50 mikrogramów baklofenu w 1 mL.

Procedura przesiewowa jest następująca: zwykle początkowa dawka testowa u dorosłych wynosi 25 lub 50 mikrogramów. Dawkę należy podawać powoli do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) przez co najmniej jedną minutę poprzez barbotaż (dokanałowe podawanie baklofenu i zmieszanie z płynem mózgowo-rdzeniowym w celu uzyskania odpowiedniej mieszaniny). Pozytywna reakcja pacjenta obejmuje znaczne zmniejszenie napięcia mięśniowego i (lub) zmniejszenie częstości i (lub) nasilenia skurczów. W co najmniej 24- godzinnych odstępach dawkę

można zwiększać o 25 mikrogramów, do maksymalnej dawki testowej wynoszącej 100 mikrogramów, jeśli odpowiedź jest mniejsza niż pożądana.

Po każdym wstrzyknięciu bolusa pacjent musi być pod kontrolą przez 4 do 8 godzin. Działanie pojedynczej dawki podanej do przestrzeni podpajęczynówkowej (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 oraz czas działania różnią się u poszczególnych pacjentów i zależą od dawki, nasilenia objawów oraz sposobu i prędkości podawania produktu.

Istnieje duża zmienność pomiędzy pacjentami pod względem wrażliwości na baklofen podawany do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo). U osoby dorosłej po podaniu pojedynczej dawki testowej wynoszącej 25 mikrogramów zaobserwowano objawy ciężkiego przedawkowania (śpiączkę).

Jeśli podanie dawki próbnej, wynoszącej 100 mikrogramów jest niewystarczające u pacjenta, nie wolno dalej zwiększać dawki oraz nie należy przechodzić do fazy ciągłego wlewu do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo).

Podczas badań przesiewowych, dostosowywania dawki i uzupełniania musi być dostępny sprzęt do resuscytacji i przeszkolony personel.

Na tym etapie niezbędne jest monitorowanie czynności układu oddechowego i układu krążenia zwłaszcza u pacjentów z chorobą krążeniowo-oddechową i osłabieniem mięśni oddechowych lub leczonych produktami z grupy benzodiazepin lub opioidów, u których występuje zwiększone ryzyko depresji oddechowej (patrz punkt 4.5).

Faza przesiewowa u dzieci i młodzieży

Początkowa dawka testowa przy nakłuciu lędźwiowym u pacjentów w wieku od 4 do <18 lat powinna wynosić 25–50 mikrogramów/dobę w zależności od wieku i masy ciała dziecka. Pacjenci, u których nie wystąpiła odpowiedź, mogą otrzymywać dawkę zwiększaną o 25 mikrogramów/dobę co 24 godziny. Maksymalna dawka przesiewowa u dzieci i młodzieży nie powinna przekraczać 100 mikrogramów/dobę.

Faza zwiększania dawki

Po ustaleniu reakcji pacjenta na baklofen można zastosować wlew do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo). Baklofen podaje się najczęściej za pomocą pompy infuzyjnej wszczepianej w tkankę klatki piersiowej lub ściany brzucha. Wszczepianie pomp powinno odbywać się wyłącznie w ośrodkach mających doświadczenie, aby zminimalizować ryzyko w fazie okołoperacyjnej.

Zakażenie może zwiększać ryzyko powikłań chirurgicznych (pooperacyjnych) i skomplikować próby dostosowania dawki.

Konieczne jest bardzo ostrożne dostosowywanie dawki do pacjenta ze względu na możliwość wystąpienia dużych różnic w odpowiedzi na daną dawkę u poszczególnych pacjentów.

Po implantacji, jeśli czas działania dawki testowej przekracza 12 godzin, przyjmuje się ją jako początkową dawkę dobową. Jeżeli czas działania dawki testowej jest krótszy niż 12 godzin, wówczas początkowa dawka dobową jest dwukrotnością dawki testowej. Dawki nie wolno zwiększać w ciągu pierwszych 24 godzin. Po pierwszych 24 godzinach dawkę należy codziennie powoli dostosowywać, aż do uzyskania pożądanego efektu.

Działanie przeciwpastyczne baklofenu rozpoczyna się po 6 do 8 godzinach od rozpoczęcia ciągłego wlewu i osiąga maksimum w ciągu 24 do 48 godzin.

Dorośli pacjenci ze spastycznością pochodzenia rdzeniowego: u dorosłych pacjentów po pierwszych 24 godzinach dawkę dobową należy powoli zwiększać o 10% do 30% i tylko raz na 24 godziny, aż do uzyskania pożądanego efektu klinicznego.

Dorośli pacjenci ze spastycznością pochodzenia mózgowego: Po pierwszych 24 godzinach dawkę dobową należy powoli zwiększać o 5% do 15%, tylko raz w ciągu 24 godzin, aż do uzyskania pożądanego efektu klinicznego.

W przypadku stosowania pompy, którą można zaprogramować zaleca się zmianę dawkowania tylko raz na 24 godziny. W przypadku pomp nieprogramowanych o długości cewnika, które uwalniają 1 mL roztworu na dobę, zaleca się odstępy wynoszące 48 godzin, aby móc ocenić reakcję na dawkę. Jeśli znaczne zwiększenie dawki dobowej nie powoduje zwiększenia działania klinicznego, należy sprawdzić działanie pompy i drożność cewnika.

Jeśli dawka została znacznie zwiększona bez widocznych efektów klinicznych, należy sprawdzić działanie pompy i drożność cewnika.

W fazie testowej, a także w okresie dostosowywania dawki po implantacji, pacjenci powinni być ściśle monitorowani w placówce wyposażonej w cały niezbędny sprzęt i personel.

Sprzęt do resuscytacji musi znajdować się w natychmiastowej gotowości na wypadek jakiegokolwiek reakcji zagrażającej czynnościom życiowym lub wystąpienia bardzo poważnych działań niepożądanych. Aby ograniczyć ryzyko w fazie okołoperacyjnej, pompę można wszczepiać wyłącznie w ośrodkach zatrudniających doświadczony personel.

Leczenie podtrzymujące u dorosłych

Celem klinicznym jest utrzymanie napięcia mięśniowego możliwie najbliższego normalnemu oraz zminimalizowanie częstotliwości i nasilenia skurczów bez wywoływania nietolerowanych działań niepożądanych (patrz punkt 4.8). Należy zastosować najniższą dawkę wywołującą odpowiednią reakcję. Pożądane jest utrzymanie pewnej spastyczności, aby uniknąć uczucia „paraliżu” u pacjenta. Ponadto pewne napięcie mięśni i sporadyczne skurcze mogą pomóc w utrzymaniu funkcji krążenia i prawdopodobnie zapobiec tworzeniu się zakrzepicy żył głębokich.

U pacjentów ze spastycznością **pochodzenia rdzeniowego** w przypadku długotrwałych, ciągłych wlewów do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo), dawka podtrzymująca baklofenu wynosi zwykle od 300 do 800 mikrogramów na dobę. Najniższe i najwyższe dawki dobowe odnotowane u poszczególnych pacjentów podczas zwiększania dawki wynoszą odpowiednio 12 mikrogramów i 2003 mikrogramów (badania w USA). Doświadczenia z dawkami powyżej 1000 mikrogramów na dobę są ograniczone. W ciągu pierwszych kilku miesięcy leczenia należy szczególnie często sprawdzać i dostosowywać dawkowanie.

U pacjentów ze spastycznością **pochodzenia mózgowego** dawki podtrzymujące podczas długotrwałych, ciągłych wlewów do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) Baclofen Accord wahają się od 22 do 1400 mikrogramów baklofenu na dobę, przy średnich dawkach dobowych wynoszących 276 mikrogramów po okresie obserwacji trwającym 1 rok, i 307 mikrogramów po 2 latach. Dzieci w wieku poniżej 12 lat zwykle wymagają mniejszych dawek (zakres: 24 do 1199 mikrogramów na dobę, średnio 274 mikrogramów na dobę).

Początkowe leczenie podtrzymujące u dzieci i młodzieży

U dzieci w wieku od 4 do <18 lat ze spastycznością pochodzenia mózgowego i rdzeniowego początkowa dawka podtrzymująca w przypadku długotrwałego, ciągłego wlewu do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) baklofenu wynosi od 25 do 200 mikrogramów/dobę (mediana dawki: 100 mikrogramów/dobę). Istnieje tendencja do zwiększania całkowitej dawki dobowej w ciągu pierwszego roku leczenia, dlatego też dawkę podtrzymującą należy dostosować w oparciu o indywidualną odpowiedź kliniczną. Doświadczenia dotyczące dawek powyżej 1000 mikrogramów/dobę są ograniczone.

Sposób podawania

Baklofen najczęściej podaje się w postaci wlewu ciągłego bezpośrednio po wszczepieniu implantu (pompy). Po ustabilizowaniu dawki dobowej i stanu funkcjonalnego pacjenta i pod warunkiem, że pompa na to pozwala, można rozpocząć bardziej złożony sposób podawania, aby zoptymalizować kontrolę spastyczności o różnych porach dnia. Na przykład u pacjentów, u których w nocy nasilają się skurcze, może być konieczne zwiększenie szybkości infuzji o 20% na godzinę. Zmiany szybkości przepływu należy zaprogramować tak, aby rozpoczynały się dwie godziny przed wystąpieniem spodziewanego objawu klinicznego.

Większość pacjentów wymaga stopniowego zwiększania dawki w celu utrzymania optymalnej odpowiedzi podczas leczenia przewlekłego ze względu na zmniejszoną odpowiedź na leczenie. U pacjentów ze spastycznością pochodzenia rdzeniowego dawkę dobową można zwiększać stopniowo o 10-30% w celu utrzymania odpowiedniej kontroli objawów. Jeżeli spastyczność ma podłoże mózgowie, jakiegokolwiek zwiększenie dawki należy ograniczyć do 20% (zakres: 5–20%). W obu przypadkach dawkę dobową można również zmniejszyć o 10-20%, jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane.

Jeżeli nagle konieczne będzie znaczne zwiększenie dawki, oznacza to problemy związane z cewnikiem (zagięcie rozdarcie lub przemieszczenie) lub awarię pompy. Jeśli wymagane jest utrzymanie spastyczności, należy zachować ostrożność podczas dostosowywania dawki baklofenu aby zapobiec nadmiernemu osłabieniu pacjenta.

U około 5% pacjentów otrzymujących długotrwałe leczenie rozwija się oporność na zwiększanie dawki. Może to wynikać z niepowodzenia terapeutycznego. Brak wystarczających doświadczeń, aby sformułować zalecenia dotyczące postępowania w przypadku niepowodzenia leczenia. W niektórych przypadkach skuteczna była przerwa w podawaniu leku, przeprowadzona w warunkach szpitalnych, polegająca na stopniowym, przez okres od 2 do 4 tygodni zmniejszaniu dawki baklofenu podawanego do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) i zastosowaniu alternatywnych metod terapii spastyczności. Po tym okresie może powrócić wrażliwość na baklofen podany do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo). Leczenie należy wznowić od początkowej dawki w ciągłym wlewie, po czym następuje faza zwiększania dawki, aby uniknąć przedawkowania. Należy to przeprowadzić ponownie w warunkach szpitalnych. Należy zachować ostrożność podczas zamiany leczenia z baklofenu na morfinę i odwrotnie (patrz punkt 4.5).

Przez cały okres leczenia wskazane jest regularne kontrolowanie efektów terapeutycznych i działań niepożądanych produktu Baclofen Accord. Kontrole te mogą odbywać się częściej w fazie zwiększania dawki leku niż w fazie przewlekłego leczenia podtrzymującego. Należy regularnie sprawdzać działanie systemu infuzyjnego. Miejscowe zakażenie lub nieprawidłowe działanie cewnika może spowodować przerwanie podawania baklofenu do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo), co może wywołać skutki zagrażające życiu (patrz punkt 4.4).

Przerwanie leczenia

Z wyjątkiem nagłych przypadków związanych z przedawkowaniem (patrz punkt 4.9), leczenie produktem Baclofen Accord należy zawsze odstawiać poprzez stopniowe zmniejszenie dawki. Nie wolno nagle przerywać podawania baklofenu (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Objawy odstawienia

W przypadku nagłego przerwania podawania baklofenu do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo), niezależnie od przyczyny przerwania, mogą wystąpić następujące objawy: wysoka gorączka, zmiany stanu psychicznego, wzmożenie spastyczności w wyniku efektu odbicia, sztywność mięśni, a w rzadkich przypadkach mogą pojawić się napady padaczkowe i(lub) stan padaczkowy, rabdomioliza, niewydolność wielonarządowa i śmierć (patrz punkt 4.4).

Objawy odstawienia można pomylić z objawami zatrucia. Wymagane jest również przyjęcie pacjenta do szpitala.

Leczenie w przypadku wystąpienia objawów odstawienia

Szybkie, prawidłowe rozpoznanie i leczenie na oddziale ratunkowym lub na oddziale intensywnej terapii są istotne, aby zapobiec potencjalnie zagrażającym życiu skutkom odstawienia baklofenu podanego do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo), które mają charakter ogólnoustrojowy lub dotyczą ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów ze spowolnionym krążeniem płynu mózgowo-rdzeniowego, na przykład w wyniku blokady spowodowanej stanem zapalnym lub urazem, opóźniona migracja baklofenu może zmniejszyć skuteczność przeciwpastyczną i nasilić działania niepożądane (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby otrzymujących produkt leczniczy Baclofen Accord. Nie zaleca się modyfikacji dawkowania, ponieważ wątroba nie odgrywa istotnej roli w metabolizmie baklofenu po podaniu produktu Baclofen Accord do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo). Dlatego nie oczekuje się, że zaburzenia czynności wątroby będą miały wpływ na ogólnoustrojową ekspozycję na baklofen (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek otrzymujących produkt leczniczy Baclofen Accord. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki w zależności od stanu klinicznego i stopnia upośledzenia czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania baklofenu w leczeniu ciężkiej spastyczności pochodzenia mózgowego lub rdzeniowego u dzieci w wieku poniżej 4 lat.

Do wszczęcia pompy wymagana jest określona masa ciała.

Podawanie baklofenu do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) u dzieci i młodzieży powinno być zlecane wyłącznie przez lekarzy specjalistów posiadających niezbędną wiedzę i doświadczenie. Doświadczenia dotyczące stosowania leku u dzieci w wieku poniżej 4 lat są ograniczone.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

W ramach badań klinicznych niektórzy pacjenci w wieku powyżej 65 lat byli leczeni baklofenem bez szczególnych problemów.

Doświadczenie ze stosowaniem baklofenu w tabletkach pokazuje jednak, że w tej grupie pacjentów działania niepożądane mogą występować częściej. Dlatego też należy uważnie monitorować pacjentów w podeszłym wieku pod kątem wystąpienia działań niepożądanych.

Informacje dotyczące stosowania

Produkt Baclofen Accord, 0,5 mg/mL i 2 mg/mL jest przeznaczony do stosowania z pompami infuzyjnymi. Stosowane stężenie zależy od wymaganej dawki i wielkości zbiornika pompy.

Należy zapoznać się z instrukcją producenta pompy, która zawiera wszystkie szczegółowe zalecenia.

Konieczne stężenie baklofenu podczas napełniania pompy zależy od całkowitej dawki dobowej i szybkości podawania przez pompę. Jeśli wymagane jest stężenie baklofenu inne niż 50 mikrogramów/mL, 0,5 mg/mL lub 2 mg/mL, produkt Baclofen Accord w fiolkach można rozcieńczyć do niższego stężenia; rozcieńczenie należy przeprowadzić w warunkach aseptycznych, sterylnym roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań niezawierającym środków konserwujących. Należy przestrzegać wskazówek producenta pompy. Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Padaczka oporna na leczenie (lekooporna).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

Baclofen Accord może być podawany wyłącznie przy zachowaniu szczególnej ostrożności pacjentom z:

- zaburzeniami krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego spowodowanymi utrudnieniami przepływu (CSF, ang. *crebrospinal fluid*),
- padaczką lub innymi chorobami mózgu przebiegającymi z napadami drgawkowymi,
- objawami porażenia opuszkowego (zespół opuszkowy) lub częściowym porażeniem mięśni oddechowych,
- ostrymi lub przewlekłymi stanami splątania,
- 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 podawanie baklofenu do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) rozpoczynać po uzyskaniu stabilizacji objawów spastyczności (tj. co najmniej po upływie roku od urazu).

Dzieci powinny mieć wystarczającą masę ciała, umożliwiającą wszczęcie pompy do przewlekłego wlewu. Stosowanie baklofenu do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) u dzieci i młodzieży powinno być zlecane przez lekarzy specjalistów posiadających niezbędną wiedzę i doświadczenie. Istnieją bardzo ograniczone dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności baklofenu u dzieci w wieku poniżej czterech lat.

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

Ze względu na możliwość wystąpienia zdarzeń zagrażających życiu lub ciężkich działań niepożądanych należy zapewnić natychmiastowy dostęp do oddziału intensywnej opieki medycznej. Przed rozpoczęciem leczenia należy podjąć odpowiednie środki ostrożności.

Po ponownym napełnieniu pompy pacjent musi znajdować się pod nadzorem przez 24 godziny. W tym okresie lekarz musi być natychmiastowo dostępny.

W przypadku nagłego przerwania podawania baklofenu do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo), niezależnie od przyczyny przerwania, mogą wystąpić takie objawy, jak wysoka gorączka, zmiany stanu psychicznego, wzmożenie spastyczności w wyniku efektu odbicia i sztywność mięśni, a w rzadkich przypadkach mogą pojawić się napady padaczkowe/stan padaczkowy, rabdomioliza, niewydolność wielonarządowa i śmierć.

Aby zapobiec nagłemu przerwaniu podawania baklofenu do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo), należy zwrócić szczególną uwagę na prawidłowe programowanie i monitorowanie systemu infuzyjnego, harmonogramy i procedury uzupełniania pompy oraz sygnały alarmowe pompy. Należy poinstruować pacjentów i ich opiekunów o konieczności przestrzegania ustalonych wizyt w celu uzupełnienia dawki oraz o wczesnych objawach odstawienia baklofenu. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z ewidentnym

ryzykiem, np. pacjentów z urazami rdzenia kręgowego w okolicy szóstego kręgu piersiowego lub wyżej, pacjentów, którzy mają trudności z porozumiewaniem się lub pacjentów, u których w przeszłości występowały objawy odstawienia po zaprzestaniu stosowania baklofenu podawanego doustnie lub do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo).

Producenci systemów infuzyjnych podają szczegółowe instrukcje, których należy dokładnie przestrzegać dotyczące programowania i napełniania pomp. Doświadczenia dotyczące ciągłego wlewu baklofenu do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) są dostępne wyłącznie w przypadku stosowania jednego konkretnego modelu pompy. Potwierdzone doświadczenia z innymi systemami pomp wszczepialnych nie są dostępne.

Warunki wstępne leczenia baklofenem podawanym do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) obejmują tolerancję i reakcję na pojedyncze wstrzyknięcie do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) dawki do 100 mikrogramów baklofenu w formie bolusa w postaci roztworu dooponowego zawierającego 50 mikrogramów baklofenu w 1 mL.

Przed rozpoczęciem leczenia baklofenem należy przerwać niezadowalające leczenie innymi środkami przeciwskurczowymi.

Opieka medyczna

Nie należy wszczepiać systemu infuzyjnego, zanim nie zostanie dostatecznie ustalona reakcja pacjenta na pojedyncze wstrzyknięcia baklofenu do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) w dawce 50 mikrogramów/1 mL. Pierwsze podanie dokanałowe, wszczepienie systemu infuzyjnego oraz pierwszy wlew i dostosowanie dawki baklofenu wiążą się z ryzykiem, takim jak zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego, zapaść krążeniowa 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 niezbędne warunki i opiekę umożliwiające natychmiastową resuscytację w przypadku wystąpienia objawów zagrażających życiu. Lekarz prowadzący musi posiadać szczególne doświadczenie w zakresie podawania do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) i odpowiednich systemów infuzyjnych.

Monitorowanie pacjentów

Po chirurgicznym wszczepieniu pompy, a zwłaszcza w początkowej fazie jej działania oraz po zmianie stężenia baklofenu lub szybkości wlewu, należy szczególnie dokładnie obserwować pacjenta 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.

Naciek zapalny w miejscu wszczepienia cewnika

Zgłaszano przypadki nacieku zapalnego w miejscu wszczepienia cewnika, co może skutkować poważnymi zaburzeniami neurologicznymi. Nie udało się jednak ustalić związku przyczynowego ze stosowaniem baklofenu podawanego do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo). Najczęstsze objawy związane z naciekiem zapalnym to: 1) zmniejszona odpowiedź terapeutyczna (nasilająca się spastyczność, powrót spastyczności po uprzedniej dobrej kontroli, objawy odstawienia, słaba odpowiedź na zwiększanie dawek lub częste lub duże zwiększanie dawek), 2) ból, 3) deficyt i (lub) dysfunkcja neurologiczna. Lekarze powinni uważnie monitorować pacjentów poddawanych terapii dooponowej pod kątem jakichkolwiek nowych przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych, szczególnie w przypadku jeśli stosowane są produkty lecznicze lub leki złożone z grupy opioidów. U pacjentów, u których występują nowe objawy neurologiczne lub objawy sugerujące naciek zapalny, należy rozważyć konsultację neurochirurgiczną, ponieważ wiele objawów nacieku zapalnego nie różni się od objawów występujących u pacjentów z ciężką spastycznością związaną z chorobą. W niektórych przypadkach wykonanie badania obrazowego może być właściwe w celu potwierdzenia lub wykluczenia rozpoznania nacieku zapalnego.

Implantacja (wszczepienie) pompy

Przed wszczepieniem pompy należy upewnić się, że u pacjenta nie występuje zakażenie (infekcja), ponieważ zwiększa się ryzyko powikłań chirurgicznych. Ponadto zakażenie ogólnoustrojowe może komplikować próby dostosowania dawki.

Napełnianie zbiornika pompy

Zbiornik pompy powinien zostać ponownie napełniony przez specjalnie przeszkolonego lekarza, zgodnie z instrukcją producenta pompy. Należy dokładnie obliczyć odstępy między kolejnymi napełnieniami, aby zapobiec wyczerpaniu się zbiornika, ponieważ mogłoby to spowodować nawrót ciężkiej spastyczności (patrz punkt: Objawy po przerwaniu leczenia).

Ponowne napełnianie powinno odbywać się w ściśle określonych aseptycznych warunkach, aby zapobiec zanieczyszczeniu drobnoustrojami i zakażeniom. Po każdym ponownym napełnieniu i każdej manipulacji zbiornikiem pompy powinna nastąpić faza obserwacji odpowiednia dla sytuacji klinicznej. Należy zachować szczególną ostrożność podczas napełniania wszczepionej pompy wyposażonej w port dostępu z bezpośrednim dostępem do cewnika dooponowego. Wstrzyknięcie przez port dostępu bezpośrednio do cewnika może spowodować przedawkowanie zagrażające życiu.

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 w takich przypadkach stosować baklofen z ostrożnością. 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 przypadki wadliwego cewnika lub wadliwych wyrobów medycznych)

Nagłe odstawienie baklofenu, niezależnie od przyczyny, może objawiać się zwiększoną spastycznością wskutek efektu odbicia, świadem, parestezjami (mrowienie lub pieczenie) i niedociśnieniem, 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 przechodząc w napady padaczkowe i(lub) stan padaczkowy, rabdomiolizę, koagulopatię, niewydolność wielonarządową i śmierć.

Wszyscy pacjenci otrzymujący baklofen do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) są potencjalnie narażeni na ryzyko związane z nagłym przerwaniem leczenia. Z tego powodu należy poinformować pacjentów i ich opiekunów o konieczności przestrzegania ustalonych wizyt w celu ponownego napełnienia pompy oraz poinstruować o przedmiotowych i podmiotowych objawach odstawienia baklofenu, szczególnie tych, które występują we wczesnej fazie.

Do wczesnych objawów odstawienia baklofenu należy nawrót pierwotnej spastyczności, świad, 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 prądkowanych.

Innymi objawami nagłego przerwania terapii mogą być omamy, stany psychiatryczne, maniaki lub paranoidealne, 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 podawania produktu do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo). Najczęstsze przyczyny nagłego przerwania podawania do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) to nieprawidłowe działanie cewnika (zwłaszcza odłączenie), mała objętość w zbiorniku pompy oraz

wadliwe wyroby medyczne (patrz punkt 4.8). Zgłaszano powikłania związane z wyrobami medycznymi, które powodowały zmianę podawania leku. W niektórych przypadkach doprowadziło to do objawów odstawienia, łącznie ze śmiercią. Szczegółowe informacje można znaleźć w specyfikacji wyrobu medycznego. Aby zapobiec nagłemu przerwaniu podawania baklofenu do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo), należy zwrócić szczególną uwagę na programowanie i monitorowanie systemu infuzyjnego, harmonogram i procedurę ponownego napełniania pompy oraz sygnały alarmowe pompy.

Leczenie objawów po przerwaniu i(lub) odstawieniu terapii

Szybkie i prawidłowe potwierdzenie rozpoznania i leczenie na oddziale ratunkowym lub oddziale intensywnej terapii jest ważne, aby zapobiec potencjalnie zagrażającym życiu objawom ze strony OUN i ogólnoustrojowym skutkom odstawienia baklofenu. Zalecane leczenie polega na wznowieniu podawania baklofenu w dawce identycznej lub zbliżonej do dawki stosowanej przed przerwaniem terapii. Jeżeli jednak podawanie baklofenu można wznowić dopiero po pewnym czasie, wówczas leczenie agonistami GABA, takimi jak doustne lub dojelitowe postaci baklofenu czy doustne, dojelitowe lub dożylnie postaci benzodiazepin, może zapobiec potencjalnie śmiertelnym następstwom przerwania leczenia. Nie ma jednak gwarancji, że samo podanie baklofenu w postaci doustnej lub dojelitowej wystarczy, aby zapobiec nasilaniu się objawów przerwania terapii.

Zaburzenia czynności nerek

Po doustnym podaniu baklofenu zgłaszano występowanie poważnych objawów neurologicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dlatego należy zachować ostrożność podczas podawania baklofenu do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) pacjentom z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku powyżej 65 lat

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na działania niepożądane baklofenu podawanego doustnie na etapie zwiększania dawki, co może dotyczyć również baklofenu podawanego do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo).

Sód

0,5 mg/mL (fiolka 20 mL):

Ten produkt leczniczy zawiera 180 mg chlorku sodu, tj. 70,81 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 3,5% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia sodu wynoszącego 2 g dla osoby dorosłej.

2 mg/mL (ampulka 5 mL):

Ten produkt leczniczy zawiera 45 mg chlorku sodu, tj. 17,70 mg sodu na ampulkę, co odpowiada 0,9% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia sodu wynoszącego 2 g dla osoby dorosłej.

2 mg/mL (fiolka 20 mL):

Ten produkt leczniczy zawiera 180 mg chlorku sodu, tj. 70,81 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 3,5% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia sodu wynoszącego 2 g dla osoby dorosłej.

Skolioza

U pacjentów leczonych produktem Baclofen Accord zgłaszano wystąpienie skoliozy lub nasilenie wcześniej istniejącej skoliozy. Podczas leczenia produktem Baclofen Accord należy monitorować objawy skoliozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Brak wystarczających doświadczeń ze stosowaniem baklofenu podawanego do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo), w odniesieniu do specyficznych interakcji między lekami. Ponieważ ogólnoustrojowa ekspozycja na baklofen po podaniu produktu Baclofen Accord do

przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) jest niska, ocenia się, że potencjał interakcji farmakokinetycznych jest niewielki (patrz punkt 5.2).

Jeśli to możliwe, należy przerwać stosowanie wszystkich jednocześnie podawanych doustnych leków przeciwpastycznych, aby zapobiec możliwemu przedawkowaniu lub niepożądanym interakcjom, najlepiej przed rozpoczęciem wlewu baklofenu i pod ścisłym nadzorem lekarza. Jednakże podczas długotrwałego leczenia baklofenem należy unikać nagłego zmniejszania dawki lub odstawiania jednocześnie stosowanego leku przeciwpastycznego.

Alkohol i inne związki wpływające na OUN

Jednoczesne podawanie baklofenu i innych produktów leczniczych działających hamująco na funkcje ośrodkowego układu nerwowego (np. leków przeciwbólowych, neuroleptyków, barbituranów, benzodiazepin, leków przeciwlękowych) może nasilić działanie baklofenu. W szczególności należy unikać jednoczesnego spożywania alkoholu, ponieważ interakcje z alkoholem są nieprzewidywalne.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

Niektóre produkty lecznicze stosowane w leczeniu depresji (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne) przyjmowane jednocześnie z baklofenem w tabletkach mogą nasilać jego działanie, w wyniku czego może wystąpić znaczne rozluźnienie mięśni. Z tego powodu nie można wykluczyć takiej interakcji podczas jednoczesnego stosowania baklofenu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.

Leki przeciwnadciśnieniowe

Jednoczesne stosowanie doustnego baklofenu z lekami przeciwnadciśnieniowymi może spowodować spadek ciśnienia krwi. Z tego względu konieczne może być monitorowanie ciśnienia krwi. W stosownych przypadkach należy zmniejszyć dawkę leku przeciwnadciśnieniowego.

Lewodopa/inhibitor dekarboksylazy dopa

Jednoczesne stosowanie doustnego baklofenu i lewodopy/inhibitora dekarboksylazy dopa powodowało zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak omamy wzrokowe, stan splątania, ból głowy i nudności. Zgłaszano także nasilenie objawów parkinsonizmu. Dlatego należy zachować ostrożność podczas dokanałowego podawania baklofenu pacjentom otrzymującym leczenie lewodopą/inhibitorem dekarboksylazy dopa.

Morfina

Jednoczesne stosowanie morfiny i baklofenu podawanego do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) było przyczyną niedociśnienia u jednego pacjenta. Nie można wykluczyć, że w takich przypadkach mogą wystąpić również zaburzenia oddychania lub zaburzenia OUN. Z tego powodu należy mieć na uwadze zwiększone ryzyko wystąpienia tych zaburzeń podczas jednoczesnego stosowania opiatów lub benzodiazepin.

Środki znieczulające

Jednoczesne stosowanie baklofenu podawanego do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) i środków do znieczulenia ogólnego (np. fentanylu, propofolu) może zwiększać ryzyko zaburzeń pracy serca i drgawek. Dlatego należy zachować ostrożność podczas podawania środków znieczulających pacjentom otrzymującym baklofen podawany do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo).

Dotychczas brak informacji na temat jednoczesnego stosowania baklofenu z innymi lekami podawanymi do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo).

4.6 Płodność, ciąża i laktacja

Ciąża

Dane dotyczące stosowania baklofenu podawanego do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) u kobiet w ciąży są ograniczone. Po podaniu do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) w osoczu matki można wykryć niewielkie ilości baklofenu (patrz punkt 5.2). Baklofen przenika przez łożysko i wykazuje toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Baklofenu nie należy stosować

w okresie ciąży, o ile spodziewane korzyści dla matki nie przewyższają potencjalnego ryzyka dla dziecka.

Karmienie piersią

Baklofen przenika do mleka matki, jednak nie oczekuje się klinicznie istotnych stężeń ze względu na niskie stężenie baklofenu w osoczu u matek leczonych baklofenem podanym do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo). Produkt Baclofen Accord może być stosowany w okresie karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały, że jest mało prawdopodobne, aby baklofen podany do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) miał niekorzystny wpływ na płodność (patrz punkt 5.3). Brakuje danych dających podstawę do wydania specjalnych zaleceń dotyczących kobiet w wieku rozrodczym.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas leczenia baklofenem podawanym do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być znacznie upośledzona. Spożywanie alkoholu jeszcze bardziej pogłębia to upośledzenie.

U niektórych pacjentów przyjmujących baklofen podawany do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) zgłaszano działanie hamujące na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), takie jak senność i uspokojenie polekowe. Inne wymienione zdarzenia obejmują ataksję, omamy, podwójne widzenie i objawy odstawienia.

Ze względu na te działania niepożądane produkt leczniczy Baclofen Accord wywiera duży wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentom, u których wystąpią te działania niepożądane, należy odradzić prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów leczonych baklofenem podawanym do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo), lekarz prowadzący powinien rutynowo oceniać zdolność dalszego prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie skomplikowanych maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania stosując następującą klasyfikację:

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 $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Częstość Klasa narządów	Bardzo często ($> 1/10$)	Często ($> 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($> 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($> 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszony apetyt	Odwodnienie		
Zaburzenia psychiczne		Depresja Stan splątania Dezorientacja Pobudzenie Lęk	Myśli samobójcze Próby samobójcze Omamy Paranoja Dysforia Nastroj euforyczny		

Zaburzenia układu nerwowego	Senność	Drgawki Letarg Dyzartria Ból głowy Parestezje Bezsennaść Uspokojenie Zawroty głowy Drgawki i bóle głowy występują częściej u pacjentów ze ze spastycznością pochodzenia mózgowego.	Ataksja, Hipotermia, Dysfagia Osłabienie pamięci Oczopląs		
Zaburzenia oka		Zaburzenia akomodacji z niewyraźnym widzeniem lub podwójnym widzeniem			
Zaburzenia serca			Bradykardia		
Zaburzenia naczyniowe		Hipotonia ortostatyczna	Zakrzepica żył głębokich Nadciśnienie tętnicze Zaczerwienienie Bładość		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Depresja oddechowa Aspiracyjne zapalenie płuc Duszność Spowolnienie oddechu			
Zaburzenia żołądka i jelit		Wymioty Zaparcia Biegunka Nudności Suchość w jamie ustnej Wzmożone wydzielanie śliny Nudności i wymioty występują częściej u pacjentów ze ze spastycznością pochodzenia mózgowego.	Niedrożność jelit Zaburzenia smaku		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Pokrzywka Świąd	Łysienie Nadmierna potliwość		
Zaburzenia mięśniowo-	Hipotonia	Hipertonía Astenia			Skolioza

szkieletowe i tkanki łącznej					
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zatrzymanie moczu Nietrzymanie moczu Zatrzymanie moczu występuje częściej u pacjentów ze spastycznością pochodzenia mózgowego.			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zaburzenia czynności seksualnych			Zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk obwodowy Obrzęk twarzy Ból Gorączka Dreszcze		Zagrażające życiu objawy odstawienia spowodowane awarią systemu dostarczania	

Wiarygodny związek przyczynowy pomiędzy zaobserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi a podaniem baklofenu do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) nie zawsze jest możliwy, ponieważ niektóre z obserwowanych działań niepożądanych mogą być również objawami leczonej choroby podstawowej.

Szczególnie często występujące działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, uczucie pustki w głowie, senność, ból głowy, nudności, spadek ciśnienia krwi i osłabienie mięśni, są zwykle spowodowane przyjmowaniem leku.

Napady padaczkowe, bóle głowy, nudności, wymioty i zatrzymanie moczu występują częściej u pacjentów ze spastycznością pochodzenia mózgowego niż u pacjentów ze spastycznością pochodzenia rdzeniowego.

Torbiele jajników wykryto metodą palpacyjną u około 5% pacjentek ze stwardnieniem rozsianym leczonych doustnym baklofenem przez okres do jednego roku. W większości przypadków torbiele te znikwały samoistnie, podczas gdy pacjentki kontynuowały przyjmowanie produktu leczniczego. Wiadomo, że torbiele jajników występują samoistnie u części zdrowej populacji kobiet.

Zdarzenia niepożądane spowodowane systemem infuzyjnym

Mogą one obejmować nacieki zapalne w miejscu wszczepienia cewnika, przemieszczenie/załamanie/pęknięcie (rozerwanie) cewnika z możliwymi powikłaniami, zakażenie miejsca implantacji, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznice, zbiornik płynu surowiczego (seroma) i krwiak kieszonki pompy z możliwym ryzykiem zapalenia, awarię działania pompy i wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego, a także perforację skóry po długim czasie oraz przedawkowanie lub niedostateczne dawkowanie na skutek nieprawidłowego obchodzenia się z pompą, przy czym w niektórych przypadkach nie można wykluczyć związku przyczynowego z baklofenem.

Zgłaszano powikłania związane z wyrobami medycznymi, które powodowały zmianę w podawaniu leku, co prowadziło do objawów odstawienia, w tym do śmierci (patrz punkt 4.4). Szczegółowe informacje można znaleźć w specyfikacji wyrobu medycznego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku wystąpienia pierwszych objawów przedawkowania baklofenu podawanego do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo), pacjenta należy przyjąć do leczenia szpitalnego, jeśli jest leczony ambulatoryjnie.

Pacjenta należy ściśle monitorować pod kątem jakichkolwiek objawów przedawkowania przez cały czas leczenia, szczególnie w początkowej fazie testowej i w fazie zwiększania dawki, ale także podczas ponownego włączania baklofenu po przerwaniu leczenia.

Objawy przedawkowania mogą pojawić się nagle lub nieoczekiwanie.

Przedawkowanie może nastąpić np. w wyniku przypadkowego podania zawartości cewnika podczas sprawdzania drożności lub położenia cewnika. Inne możliwe przyczyny to błędy w programowaniu, bardzo szybkie zwiększanie dawki, jednoczesne doustne podawanie baklofenu lub nieprawidłowe działanie pompy. W jednym przypadku u dorosłego pacjenta wystąpiły objawy ciężkiego przedawkowania (śpiączka) po wstrzyknięciu pojedynczej dawki 25 mikrogramów baklofenu podawanego do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo).

Objawy

Nadmierna hipotonia mięśni, zawroty głowy, senność, uspokojenie, drgawki, utrata przytomności, hipotermia, nadmierne ślinienie, nudności i wymioty.

W przypadku znacznego przedawkowania może wystąpić depresja oddechowa, bezdech i śpiączka. Napady drgawek mogą wystąpić w miarę zwiększania dawki lub, częściej, w czasie powrotu do zdrowia po przedawkowaniu.

Leczenie

Brak jest swoistego antidotum w przypadku przedawkowania baklofenu. Należy podjąć następujące działania:

- Należy jak najszybciej usunąć z pompy pozostałości roztworu baklofenu.
- Pacjentów z depresją oddechową należy, jeśli to konieczne, zaintubować do czasu wyeliminowania baklofenu z organizmu.
- Jeśli nakłucie lędźwiowe nie jest przeciwwskazane, we wczesnym stadium zatrucia można pobrać 30–40 mL płynu mózgowo-rdzeniowego, aby zmniejszyć stężenie baklofenu w płynie mózgowo-rdzeniowym.
- Utrzymać funkcje układu krążenia.
- W przypadku wystąpienia skurczów należy zachować ostrożność podczas podawania dożylnego diazepam.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zwiotczające mięśnie działające ośrodkowo. Kod ATC: M03 BX01

Mechanizm działania

Dokładny mechanizm działania baklofenu jako leku zwiotczającego mięśnie i przeciwspastycznego nie jest w pełni poznany. Baklofen hamuje zarówno monosynaptyczną, jak i polisynaptyczną transmisję odruchową w rdzeniu kręgowym poprzez stymulację receptorów GABA_B. Baklofen jest chemicznym analogiem hamującego neuroprzekaźnika, kwasu gamma-aminomasłowego (GABA).

Baklofen nie wpływa na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Baklofen ma działanie antynocycetywne. W chorobach neurologicznych związanych ze skurczami mięśni szkieletowych działanie kliniczne baklofenu polega na korzystnym wpływie na odruchowe skurcze mięśni zapewnieniu wyraźnej ulgi w bolesnych skurczach, automatyzmie i klonusie. Baklofen poprawia mobilność pacjentów, zapewniając im większą autonomię i ułatwia fizjoterapię. Wykazano, że u ludzi i zwierząt baklofen ma ogólne działanie hamujące na ośrodkowy układ nerwowy, powodując uspokojenie, senność oraz depresję oddechową i sercowo-naczyniową. Baklofen może również mieć zależny od dawki wpływ hamujący na erekcję u mężczyzn.

Bolus (wstrzyknięcie) do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo)

Początek działania następuje zazwyczaj po pół godzinie do godziny od podania bolusa do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo). Szczytowe działanie spazmolityczne obserwuje się po około 4 godzinach po podaniu; działanie może utrzymywać się od 4 do 8 godzin. Początek, maksymalna odpowiedź i czas działania mogą być różne u poszczególnych pacjentów, w zależności od dawki i nasilenia objawów.

Ciągły wlew

Początek działania przeciwspastycznego baklofenu podawanego do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) obserwuje się po 6 do 8 godzinach od rozpoczęcia ciągłego wlewu. Maksymalny efekt obserwuje się w ciągu 24–48 godzin.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Rozważając dane farmakokinetyczne baklofenu podawanego do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo), należy wziąć pod uwagę wpływ spowolnienia krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego.

Wchłanianie

Wlew bezpośrednio do przestrzeni podpajęczynówkowej kręgosłupa omija procesy wchłaniania produktu i umożliwia dostęp do miejsc receptorowych w rogu tylnym rdzenia kręgowego.

Baklofen wprowadzony bezpośrednio do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) umożliwia osiągnięcie skutecznych stężeń w OUN, przy czym powstałe stężenia w osoczu są co najmniej 100 razy niższe niż te występujące po podaniu doustnym.

Dystrybucja

Po pojedynczym wstrzyknięciu do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) w bolusie lub szybkim wlewie, objętość dystrybucji obliczona na podstawie stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym mieści się w zakresie od 22 mL do 157 mL. Średnia wynosząca około 75 mL odpowiada w przybliżeniu objętości ludzkiego płynu mózgowo-rdzeniowego i wskazuje, że to głównie w nim rozprowadzany jest baklofen.

Przy ciągłym wlewie do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) dawek dobowych wynoszących od 50 do 1200 mikrogramów, stężenie baklofenu w płynie mózgowo-rdzeniowym okolicy lędźwiowej w stanie stacjonarnym wynoszące 130 do 1240 nanogramów/mL jest osiąganę w ciągu 1 do 2 dni.

Podczas wlewu do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) dawek dobowych wynoszących od 95 do 190 mikrogramów, po osiągnięciu stanu stacjonarnego, narasta gradient stężenia baklofenu w zakresie od 1,8:1 do 8,7:1 (średnia = 4:1) pomiędzy płynem mózgowo-rdzeniowym w odcinku lędźwiowym a zbiornikiem podpajęczynówkowym płynu mózgowo-rdzeniowego. Ma to znaczenie kliniczne, ponieważ spastyczność kończyn dolnych można skutecznie leczyć bez znacznego wpływu na kończyny górne, przy mniejszym działaniu niepożądanym na ośrodkowy układ nerwowy w wyniku działania produktu leczniczego na ośrodki mózgowe.

Stężenia baklofenu w osoczu po podaniu do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) klinicznie stosowanych dawek baklofenu wynoszą poniżej 5 nanogramów/mL (≤ 10 nanogramów/mL u dzieci), a zatem znajdują się poniżej analitycznych granic ilościowych. Podczas wlewu do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) stężenia w osoczu nie przekraczają 5 nanogramów/mL, co potwierdza, że baklofen przenika przez barierę krew-mózg jedynie powoli.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji z płynu mózgowo-rdzeniowego po podaniu pojedynczego wstrzyknięcia do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) w bolusie/szybkim wlewie 50 do 135 mikrogramów baklofenu mieści się w zakresie od 1 do 5 godzin.

Zarówno po pojedynczym wstrzyknięciu w bolusie, jak i po ciągłej infuzji do przestrzeni podpajęczynówkowej kręgosłupa przy użyciu wszczepionej pompy, średni klirens z płynu mózgowo-rdzeniowego wynosi około 30 mL/godzinę (co odpowiada fizjologicznej szybkości obrotu płynu mózgowo-rdzeniowego).

Zatem ilość baklofenu podawanego w ciągu 24 godzin jest prawie całkowicie eliminowana wraz z płynem mózgowo-rdzeniowym w tym samym okresie. Baklofen o działaniu ogólnoustrojowym jest niemal całkowicie wydalany przez nerki w niezmienionej postaci. Metabolit (kwas beta-(p-chlorofenylo)-gamma-hydroksymasłowy) powstający w małych ilościach w wątrobie w wyniku dezaminacji oksydacyjnej jest nieaktywny. Badania sugerują, że baklofen nie jest metabolizowany w płynie mózgowo-rdzeniowym. Zgodnie z aktualnie dostępnymi informacjami, inne drogi eliminacji nie są uważane za istotne.

Z doświadczeń na zwierzętach wynika, że po podaniu dużych dawek substancja czynna kumuluje się w płynie mózgowo-rdzeniowym. Nie zbadano, w jakim stopniu to odkrycie ma znaczenie dla ludzi i jakich konsekwencji należy się spodziewać.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Brak danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów w podeszłym wieku po podaniu baklofenu do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo). Dane sugerują, że po podaniu pojedynczej dawki doustnej, baklofen u pacjentów w podeszłym wieku jest wolniej wydalany, ale ekspozycja ogólnoustrojowa jest podobna do tej u młodszych osób dorosłych. Jednakże ekstrapolacja tych wyników na leczenie wielodawkowe sugeruje brak znaczących różnic farmakokinetycznych pomiędzy młodszymi dorosłymi a pacjentami w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

U dzieci (w wieku 8–18 lat), które otrzymywały przewlekłe wlewy baklofenu do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) w zakresie dawek 77–400 mikrogramów/mL, stężenie leku w osoczu wynosiło 11 nanogramów/mL lub mniej.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności nerek po podaniu baklofenu. Ponieważ wątroba nie odgrywa znaczącej roli w wydalaniu baklofenu, jest mało prawdopodobne, aby jego farmakokinetyka uległa zmianie w stopniu istotnym klinicznie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Brak danych farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek po podaniu baklofenu. Ponieważ baklofen jest wydalany głównie w postaci niezmienionej przez nerki, nie można wykluczyć kumulacji niezmienionej substancji czynnej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Miejscowa tolerancja

Badania histologiczne w badaniach ciągłego wlewu baklofenu do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) u szczurów (2-4 tygodnie) i psów (2-4 miesiące) nie wykazały żadnych oznak miejscowej reakcji ani stanu zapalnego wywołanego przez baklofen.

Po trzymiesięcznym wlewie dokanałowym u owiec podczas badania histopatologicznego zaobserwowano łagodną guzowatą zmianę zapalną, która nie spowodowała żadnych obserwacji klinicznych.

Genotoksyczność i rakotwórczość

Badania genotoksyczności *in vivo* i *in vitro* nie wykazały działania mutagennego.

Dwuletnie badanie na szczurach (podawanie doustne) wykazało, że baklofen nie jest rakotwórczy.

Badanie to wykazało zależne od dawki zwiększenie częstości występowania torbieli jajników i mniej wyraźne zwiększenie częstości występowania zmian przerostowych i (lub) krwotocznych nadnerczy. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane.

Toksyczność reprodukcyjna

Baklofen nie miał wpływu na płodność samic szczurów. Nie badano możliwego wpływu leku na płodność u samców. Baklofen nie wykazuje działania teratogennego u myszy, szczurów i królików w dawkach wynoszących co najmniej 125-krotność maksymalnej dawki podawanej do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) w mg/kg. Wykazano, że baklofen podawany doustnie zwiększa częstość występowania przepukliny brzusznej u płodów szczurów po podaniu dawki około 500-krotnie większej niż maksymalna dawka podana do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) wyrażona w mg/kg. Nieprawidłowości tej nie zaobserwowano u myszy i królików. Wykazano, że baklofen podawany doustnie opóźnia wzrost płodu (kostnienie kości) w dawkach, które również powodowały toksyczność u matek u szczurów i królików. Baklofen po podaniu dużej dawki dootrzewnowej powodował poszerzenie łuku kręgowego u płodów szczurów.

Na podstawie badań po podaniu doustnym na szczurach jest mało prawdopodobne, aby baklofen podany do przestrzeni podpajęczynówkowej (dooponowo) miał niekorzystny wpływ na rozwój prenatalny i poporodowy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi oprócz wymienionych w punkcie 6.6. Dekstroza okazała się niezgodna ze względu na reakcję chemiczną z baklofenem.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka/ampułka: 2 lata.

Po otwarciu/rozcieńczeniu: Zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania po otwarciu/rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Baclofen Accord, 0,5 mg/mL, roztwór do infuzji

Fiolka o pojemności 20 mL z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutylovej z szarym aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off, w tekturowym pudełku.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Baclofen Accord, 2 mg/mL, roztwór do infuzji

Ampułka ze szkła typu I o pojemności 5 mL w tekturowym pudełku.

Każde opakowanie zawiera 1, 5 lub 10 ampułek.

Fiolka o pojemności 20 mL z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy bromobutylovej z zielonym aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off, w tekturowym pudełku.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Jeśli wymagane są inne stężenia baklofenu Baclofen Accord można rozcieńczyć w warunkach aseptycznych jałowym chlorkiem sodu do wstrzykiwań niezawierającym środków konserwujących. Ampulek/fiolek nie należy mieszać z innymi roztworami do wstrzykiwań lub infuzji (dekstroza okazała się niezgodna ze względu na reakcję chemiczną z baklofenem).

Przed użyciem należy potwierdzić u producenta pompy zgodność produktu Baclofen Accord z komponentami pompy infuzyjnej (w tym stabilność chemiczną baklofenu w zbiorniku) oraz obecność wbudowanego filtra zatrzymującego bakterie.

Każda ampułka/fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku, a wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Stosować wyłącznie przejrzysty, bezbarwny roztwór bez widocznych cząstek.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO