

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Baclofen Sintetica 2 mg/ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

1 ml infúzneho roztoku obsahuje 2,0 mg (2 000 mikrogramov) baklofenu, 3,5 mg sodíka

1 ampulka obsahuje 10 mg (10 000 mikrogramov) baklofenu, 17,5 mg sodíka

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

1 ml infúzneho roztoku obsahuje 2,0 mg (2 000 mikrogramov) baklofenu, 3,5 mg sodíka

1 ampulka obsahuje 40 mg (40 000 mikrogramov) baklofenu, 70 mg sodíka

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.

Číry a bezfarebný roztok v ampulkách.

Hodnota pH roztoku je medzi 5,5 a 6,8.

Osmolarita roztoku je v rozsahu 270 - 300 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Baclofen Sintetica je indikovaný u pacientov s ťažkou chronickou spasticitou vznikajúcou v dôsledku traumatických úrazov, roztrúsenej sklerózy alebo iných miechových porúch, ktorí nereagujú na perorálne podávanie baklofenu alebo iných antispastických liečiv a/alebo u tých pacientov, ktorí pri účinných perorálnych dávkach vykazujú závažné vedľajšie účinky.

Baclofen Sintetica je účinný u dospelých pacientov s ťažkou chronickou spasticitou centrálného pôvodu, napr. v dôsledku mozgovej obrny, traumatického úrazu mozgu alebo mozgovocievnej príhody; klinické skúsenosti sú obmedzené.

Pediatrická populácia

Baclofen Sintetica je indikovaný pacientom vo veku 4 až <18 rokov s ťažkou formou chronickej spasticity centrálného alebo spinálneho pôvodu (v dôsledku zranenia, roztrúsenej sklerózy alebo iných ochorení miechy), ktorí nereagujú na perorálne podávanie antispastických liekov (vrátane perorálneho baklofenu) a/alebo u tých pacientov, ktorí pri účinných perorálnych dávkach vykazujú závažné vedľajšie účinky.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Baclofen Sintetica je určený na podávanie v jednorazových skúšobných dávkach (cez spinálny katéter,

alebo lumbálnu punkciu) a na chronické používanie prostredníctvom implantabilných pump vhodných na kontinuálne podávanie intratekálneho baklofénu do intratekálneho priestoru (pumpy s certifikáciou EU). Stanovenie optimálnej dávkovacej schémy vyžaduje, aby každý pacient pred udržiavacou terapiou podstúpil počiatočnú testovaciu fázu s jednorazovým intratekálnym podávaním, po ktorej nasleduje veľmi opatrná individuálna titrácia dávky. Intratekálne podanie baklofénu prostredníctvom implantovaného systému má byť vykonávané iba lekármi, ktorí majú potrebné znalosti a skúsenosti. Konkrétne pokyny pre implantáciu, programovanie a/alebo dopĺňovanie implantabilnej pumpy sú určené výrobcami a musia byť prísne dodržiavané.

Účinnosť intratekálneho baklofénu bola preukázaná v kontrolovaných randomizovaných štúdiách s pumpou certifikovanou EU. Jedná sa o implantabilný systém podávania: plniteľný zásobník sa implantuje pod kožu, obvykle do brušnej steny. Tento systém je pripojený k intratekálnemu katétru, ktorý subkutánne prechádza do subarachnoidálneho priestoru.

Dávkovanie

Testovacia fáza

Pred podaním baklofénu kontinuálnou intratekálnou infúziou, musia pacienti vykazovať pozitívnu reakciu na podanie intratekálnej skúšobnej dávky v počiatočnej fáze testu. Obvykle sa jednorazová testovacia dávka podáva pomocou lumbálnej punkcie alebo intratekálnym katétrom, s cieľom vyvolať reakciu. Pacienti majú byť pred screeningom bez infekcie, pretože prítomnosť systémovej infekcie môže zabrániť presnému posúdeniu odpovede. Počiatočná dávka je obvykle 25 alebo 50 mikrogramov; dávka sa postupne zvyšuje o 25 mikrogramov v intervale najmenej 24 hodín, do získania odpovede trvajúcej približne 4 až 8 hodín. Dávka musí byť aplikovaná po dobu najmenej jednej minúty cez barbotáž. Pre túto fázu sú k dispozícii nízkodávkové ampulky (0,05 mg/ml, zodpovedajúce 50 mikrogramom/ml). Pri aplikácii prvej dávky musí byť k dispozícii resuscitačné vybavenie.

U pacientov sa ako pozitívna odpoveď hodnotí, ak vykazujú významný pokles svalového napätia a/alebo frekvencie a/alebo závažnosti kŕčov.

V citlivosti na intratekálny baklofén existujú výrazné rozdiely. U dospelých boli pozorované prejavy závažného predávkovania (bezvedomie) už po skúšobnej dávke 25 mikrogramov.

Pacientom, ktorí nereagujú na skúšobnú dávku 100 mikrogramov, sa nesmú podávať ďalšie dávky a títo pacienti nie sú spôsobilí pre kontinuálnu intratekálnu infúziu. V priebehu tejto fázy je nevyhnutné sledovanie respiračných a kardiálnych funkcií, a to hlavne u pacientov s kardiopulmonálnym ochorením a slabosťou respiračného svalstva alebo u pacientov liečených prípravkami zo skupiny benzodiazepínov alebo opiátov, u ktorých hrozí vyššie riziko respiračného útlmu.

Titračná fáza

Akonáhle je prostredníctvom skúšobných testovacích dávok potvrdená pozitívna reakcia pacienta na liek Baclofen Sintetica, môže byť zavedená intratekálna infúzia pomocou vhodného aplikačného systému. Infekcie môžu zvýšiť riziko chirurgických komplikácií a skomplikovať snahy o úpravu dávky.

Po implantácii má byť začiatková celková denná dávka podaná v priebehu 24 hodín dvojnásobkom dávky, ktorá vykazovala pozitívny účinok v testovacej fáze. Pokiaľ účinok jednorazovej testovacej dávky trval viac ako 12 hodín, potom by začiatková denná dávka má byť podobná dávke v skúšobnej fáze a má byť podaná v priebehu 24 hodín. Dávka sa nesmie zvyšovať v priebehu prvých 24 hodín. Následne je možná pomalá úprava dávky do dosiahnutia požadovaného účinku. Ako prevencia predávkovania je nutné, aby navýšenie dávky neprekročilo 10 - 30%. Pacienti so spastickými svalovými stavmi centrálného pôvodu: Po prvých 24 hodinách je možná pomalá úprava dávky do dosiahnutia požadovaného účinku. Ako prevencia predávkovania je nutné, aby navýšenie dávky neprekročilo 5 - 15%.

Pokiaľ je použitá programovateľná pumpa, má byť dávka zvýšená iba raz za každých 24 hodín. V prípade neprogramovateľnej pumpy pripojenej k 76 cm dlhému katétru s dávkovaním 1 ml/deň, sa odporúča, aby bol efekt liečby hodnotený iba v 48-hodinových intervaloch. V prípade, že výrazné zvýšenie dennej dávky nevedie ku klinickému efektu, musí byť overené fungovanie pumpy a priepustnosť katétru. K dispozícii sú iba obmedzené skúsenosti s dávkami vyššími ako 1000 mikrogramov/deň.

Počas testovacej fázy, rovnako ako počas titračného obdobia po implantácii, majú byť pacienti pozorne sledovaní na pracovisku so všetkým potrebným vybavením a personálom. Resuscitačné vybavenie musí

byť k dispozícii pre okamžité použitie v prípade nástupu akejkoľvek reakcie, ktorá ohrozuje prognózu pacienta alebo nástupu veľmi závažných nežiaducich účinkov. V záujme obmedzenia rizík v perioperačnej fáze musí byť pumpa implantovaná iba v centrách so skúseným personálom.

Udržiavacia liečba

Terapeutickým cieľom je udržanie normálneho svalového napätia, ako je len možné a minimalizácia frekvencie a závažnosti kŕčov, bez vyvolania neúnosných nežiaducich účinkov. K vyvolaniu adekvátnej terapeuticko-odpovede má byť použitá najnižšia možná dávka. Vzhľadom ku klesajúcej odozve na liečbu alebo v dôsledku progresie ochorenia vyžadujú pacienti v chronickej liečbe postupne vyššie dávky, aby si udržali optimálnu dlhodobú odpoveď. Vo väčšine prípadov sa dávka stabilizuje po 1,5 až 2 rokoch liečby. Je žiaduce zachovanie primeraného stupňa svalového napätia k zabráneniu pocitu "ochrnutia" zo strany pacienta. Primeraný stupeň svalového napätia a občasné kŕče môžu pomôcť podporovať obehové funkcie a prípadne tak zabrániť tvorbe hlbokoj žilovej trombózy.

Pre udržanie zodpovedajúce kontroly príznakov, môže byť denná dávka postupne navýšená o 10-30% prispôbením prietoku pumpy a / alebo koncentrácie lieku Baclofen Sintetica v zásobníku.

U pacientov, ktorí trpia nežiaducimi účinkami, denná dávka znížená o 10-20%.

Náhla potreba výrazného zvýšenia dávky ukazuje na komplikácie katétru (zlomenie alebo dislokáciu) alebo poruchu pumpy.

Pre dlhodobú udržiavaciu liečbu pomocou kontinuálnej infúzie sa dávkovanie intratekálneho baklofenu pohybuje medzi 10 a 1200 mikrogramov/deň, kedy väčšina pacientov dosahuje adekvátnu odpoveď s 300-800 mikrogramami/deň.

Približne 5% pacientov užívajúcich dlhodobú udržiavaciu liečbu nereaguje na zvýšenie dávky. K tomu môže dôjsť v dôsledku zlyhania liečby. Pre tieto prípady nie je dosiaľ k dispozícii dostatok skúseností, aby bolo možné odporučiť jednoznačné riešenie. Tento jav je niekedy riešený využitím tzv. "liekových prázdnin", spočívajúcich v postupnom znižovaní dávok intratekálneho baklofenu po dobu 2 až 4 týždňov a prechodu na alternatívne metódy terapie spasticity (napr. intratekálne podaný morfin-sulfát bez konzervačných látok). Po uplynutí tejto doby môže byť citlivosť na intratekálny baklofén znovu obnovená: liečba má byť obnovená začiatočnou kontinuálnou infúznou dávkou, po ktorej nasleduje titračná fáza, z dôvodu prevencie možného predávkovania.

Zvýšená opatrnosť je potrebná pri prechode z intratekálneho baklofenu na morfin a naopak (pozri časť 4.5).

Je nutné pravidelné klinické monitorovanie, kvôli posúdeniu úpravy dávkovania, overenia správnej funkcie aplikačného systému a zaznamenania akýchkoľvek nežiaducich účinkov alebo prítomnosti infekcie.

Prerušenie liečby

S výnimkou naliehavých prípadov spojených s predávkovaním, má byť liečba ukončená postupne s postupným znižovaním dávky. Liečba prípravkom Baclofen Sintetica nemá byť náhle prerušená (pozri časť 4.4).

Administrácia: konkrétne špecifikácie

Ampulka 10 mg/5 ml, 40 mg/20 ml a 10 mg/20 ml lieku Baclofen Sintetica boli špeciálne vyvinuté pre infúzne pumpy.

Presná koncentrácia závisí na potrebnej celkovej dennej dávke a na minimálnej rýchlosti infúznej pumpy. Prečítajte si príručku výrobcu, ktorá obsahuje všetky konkrétne odporúčania.

Spôsob podávania.

Vo väčšine prípadov sa Baclofen Sintetica podáva formou kontinuálnej infúzie ihneď po implantácii. Pokiaľ je pacient stabilizovaný z hľadiska dennej dávky a funkčných aspektov a za predpokladu, že daný typ pumpy toto umožňuje, je možné prejsť na zložitejší spôsob podávania za účelom zaistenia optimálnej kontroly nad spasticitou v rôznych denných dobách. Napríklad pacienti so zvýšeným výskytom nočných kŕčov môžu vyžadovať až 20% zvýšenie hodinovej rýchlosti infúzie. Táto zmenená rýchlosť infúzie musí byť naprogramovaná asi 2 hodiny pred očakávaným klinickým účinkom.

Každá ampulka je určená výhradne na jedno použitie. Neresterilizujte.
Liek musí byť pred použitím vizuálne skontrolovaný. Má byť použitý iba číry roztok prakticky bez častíc.

Návod na použitie/návod na obsluhu

Baclofen Sintetica je určený na intratekálnu injekciu a kontinuálne infúziu a podáva sa v súlade so špecifikáciami pre každý infúzny systém.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Testovacia fáza

Počiatočná testovacia dávka pacientom vo veku 4 až <18 rokov je obvykle od 25 do 50 mikrogramov/deň v závislosti na veku a hmotnosti. U pacientov bez terapeutickej reakcie je možné zvýšiť dávku o 25 mikrogramov každých 24 hodín. Maximálna dávka v testovacej fáze u detských pacientov nesmie prekročiť 100 mikrogramov/deň. Bezpečnostné opatrenia, ktoré treba prijať, sú rovnaké pre dospelých aj deti, pozri vyššie uvedené Testovacia fáza.

Titračná fáza

Bezpečnostné opatrenia, ktoré treba prijať, sú rovnaké pre dospelých aj deti, pozri vyššie uvedené Titračná fáza.

Udržiavacia liečba

U detí vo veku 4 až <18 rokov so spasticitou cerebrálneho a spinálneho pôvodu, sa začiatočná dávka pre dlhodobú udržiavaciu kontinuálnu infúziu intratekálneho baklofenu pohybuje v rozmedzí od 25 do 200 mikrogramov/deň (stredná dávka: 100 mikrogramov/deň). Celková denná dávka má tendenciu sa zvyšovať v priebehu prvého roka liečby, preto je potrebné, aby bola udržiavacia dávka upravená na základe individuálnej klinickej odpovede. K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s dávkami vyššími ako 1000 mikrogramov/deň.

Bezpečnosť a účinnosť liečby intratekálnym baklofénom pri liečbe ťažkej spasticity cerebrálneho alebo spinálneho pôvodu u detí mladších ako 4 roky nebola doposiaľ stanovená (pozri časť 4.4)

Porucha funkcie obličiek

Neboli vykonané žiadne štúdie u pacientov s poruchou funkcie obličiek liečených prípravkom Baclofen Sintetica. Pretože baklofén je primárne vylučovaný v nezmenenej forme obličkami, je treba venovať zvláštnu starostlivosť a opatrnosť u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

Neboli vykonané žiadne štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene liečených prípravkom Baclofen Sintetica. Neodporúča sa žiadna úprava dávky, pretože pečeň nehrá významnú úlohu v metabolizme baklofenu po intratekálnom podaní prípravku Baclofen Sintetica. Preto sa neočakáva, že by porucha funkcie pečene mala vplyv na systémovú expozíciu lieku.

Staršia populácia

V priebehu klinických štúdií bolo liečených liekom Baclofen Sintetica niekoľko pacientov vo veku nad 65 rokov bez zvýšeného rizika v porovnaní s mladšími jedincami. Špecifické problémy pre túto vekovú skupinu sa neočakávajú, pretože dávky sú individuálne titrované.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Farmakorezistentná epilepsia.

Liek nemá byť podávaný iným spôsobom ako intratekálne.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Lekárske vedenie

Pumpa má byť implantovaná iba po presnom vyhodnotení odpovede pacienta na jednorazovú dávku a/alebo titráciu dávky intratekálnej injekcie baklofenu. Vzhľadom k rizikám spojeným s úvodnou dávkou a úpravou dávok intratekálneho baklofenu (všeobecné depresie funkcií CNS, kardiovaskulárny kolaps a/alebo respiračná depresia), tieto kroky musia byť vykonané iba pod lekárskej dohľadom v centre s požadovaným vybavením, v súlade s pokynmi uvedenými v časti "Dávkovanie a spôsob podávania". Resuscitačné vybavenie musí byť k dispozícii pre okamžité použitie v prípade predávkovania, ktoré ohrozuje vitálnu prognózu pacienta. Lekári musia byť dostatočne skúsení v chronickej liečbe intratekálnymi infúziami.

Sledovanie pacienta

Pacient musí byť po chirurgickej implantácii pumpy starostlivo sledovaný, a to hlavne v počiatočnej fáze použitia pumpy a vždy, keď je upravená rýchlosť podávania a/alebo koncentrácia baklofenu v zásobníku, a to do tej doby, kým nie je reakcia pacienta na infúziu v rozumných medziach prijateľná a stabilizovaná. Je nevyhnutné, aby bol pacient, lekári a všetci jeho/jej opatrovatelia presne zoznámení s rizikami tohto spôsobu liečby. Všetky osoby, ktoré sa podieľajú na liečbe alebo starostlivosti o pacienta musia byť jasne informovaní o príznakoch nedostatočného dávkovania a predávkovania, ďalej o postupoch, ktoré majú byť vykonané v prípade intoxikácie, ako aj o opatreniach, ktoré majú byť prijaté v domácom prostredí s ohľadom na pumpu a miesto zavedenia.

U pacientov so spasticitou spôsobenou úrazom hlavy, sa neodporúča pristupovať k dlhodobej intratekálnej terapii baklofenom, kým príznaky spasticity nie sú stabilné (t.j. najmenej jeden rok od úrazu).

Testovacia fáza

V testovacej fáze je nevyhnutný dôsledný monitoring respiračných a kardiovaskulárnych funkcií, a to hlavne u pacientov s kardiopulmonálnym ochorením alebo slabosťou respiračného svalstva a u pacientov súčasne užívajúcich prípravky zo skupiny benzodiazepínov alebo opiátov, keďže u nich hrozí vyššie riziko respiračného útlmu.

Pred testovacou fázou s liekom Baclofen Sintetica musí byť vylúčená akákoľvek infekcia, pretože systémová infekcia môže skresliť vyhodnotenie reakcie pacienta na injekčný liek Baclofen Sintetica.

Zápalová hmota na špičke implantovaného katétru: Boli hlásené prípady zápalovej hmoty na špičke implantovaného katétru, ktoré môžu viesť k vážnemu neurologickému poškodeniu, vrátane ochrnutia. Aj keď boli tieto prípady hlásené pri použití lieku Baclofen Sintetica, neboli potvrdené MRI alebo histopatológiou. Najčastejšími symptómami súvisiacimi so zápalovou hmotou sú: 1) zníženie terapeutickú odpovede (zhoršenie spasticity, návrat spasticity, ktorá už bola dobre kontrolovaná, abstinenčné príznaky, zlá odpoveď na zvyšujúce sa dávky, časté alebo výrazné zvýšenie dávky), 2) bolesť, 3) neurologický deficit/dysfunkcia. Klinickí lekári majú u pacienta s intraspínálnou terapiou starostlivo monitorovať akékoľvek nové neurologické príznaky alebo symptómy. Klinickí lekári majú používať vlastný lekárskej úsudok pri identifikácii prodromálnych prejavov a príznakov zápalovej hmoty, hlavne pokiaľ pacient užíva iné lieky alebo prípravky obsahujúce opioidy. U pacientov s novými neurologickými príznakmi alebo symptómami svedčiacimi pre diagnózu zápalovej hmoty je nutné zväziť neurochirurgickú konzultáciu, pretože mnohé zo symptómov zápalovej hmoty sú podobné symptómom, ktoré sa vyskytli u pacientov s ťažkou spasticitou v súvislosti s ich ochorením. V niektorých prípadoch je vhodné vyšetrenie pomocou zobrazovacej metódy k potvrdeniu alebo vylúčeniu diagnózy zápalovej hmoty.

Implantácia pumpy

Pred implantáciou pumpy musí byť pacient bez infekcie, pretože zvyšuje riziko pooperačných komplikácií. Navyše, systémové infekcie by mohli komplikovať úpravu dávky. Miestna infekcia alebo nesprávne umiestnenie katétru môžu takisto spôsobiť prerušenie aplikácie lieku, to môže viesť k náhlemu

prerušení liečby liekom Baclofen Sintetica sprevádzané abstinenčnými príznakmi (pozri časť "Prerušenie liečby").

Plnenie zásobníku

Plnenie zásobníku musí byť vykonané vyškoleným a plne kvalifikovaným personálom v súlade s pokynmi výrobcu. Intervaly medzi jednotlivým naplňovaním majú byť starostlivo vypočítané tak, aby nedošlo k vyčerpaniu rezervoáru. To by viedlo k závažnej recidíve spasticity alebo k potenciálne život ohrozujúcim príznakom z prerušenia liečby liekom Baclofen Sintetica (pozri časť "Prerušenie liečby"). Plnenie má byť vykonávané za prísne aseptických podmienok, aby sa zabránilo akejkoľvek mikrobiálnej kontaminácii alebo akejkoľvek vážnej infekcii CNS. Preto po každom doplnení alebo manipulácii s rezervoárom má nasledovať obdobie pozorovania klinickej situácie pacienta.

Pri plnení implantabilnej pumpy vybavenej portom s priamym prístupom k intratekálnemu katétru je nutná extrémna opatrnosť, pretože priame vstrikávanie do katétru môže viesť k predávkovaniu ohrozujúceho vitálnu prognózu.

Úprava dávky: ďalšie komentáre.

Baclofen Sintetica sa musí používať opatrne, aby sa zabránilo nadmernej slabosti alebo náhlemu pádu, ak je potrebný určitý stupeň spasticity pre vstávanie a rovnováhu pri chôdzi alebo ak spasticita prispieva k udržaniu funkcií. Je možné, že bude dôležité zachovať určité množstvo svalového napätia a tolerovať príležitostné kŕče s cieľom uľahčiť obehové funkcie a zabrániť možnému vzniku hlbokkej žilovej trombózy.

Kedykoľvek to bude možné, má byť prerušené perorálne podávanie všetkých konkomitantných antispastických liekov, aby sa zabránilo možnému predávkovaniu alebo nežiaducim interakciám; pokiaľ je to možné, tak pred zahájením infúzie liekom Baclofen Sintetica a pod prísny lekársky dohľadom. Avšak, má sa predísť akémukoľvek náhlemu zníženiu alebo vysadeniu konkomitantnej antispastickej medikácie v priebehu chronickej liečby liekom Baclofen Sintetica.

Bezpečnostné opatrenia u osobitných skupín

U pacientov so spomalenou cirkuláciou CSF v dôsledku, napríklad blokády spôsobenej zápalom alebo traumatom, môže oneskorená migrácia lieku Baclofen Sintetica znížiť antispastickú účinnosť a zvýšiť nežiaduce účinky.

Pacienti s *psychotickými poruchami, schizofréniou, stavmi zmätenosti alebo Parkinsonovou chorobou*, musia byť opatrne liečení liekom Baclofen Sintetica a musia podstúpiť prísne sledovanie, pokiaľ u nich bola spozorovaná exacerbácia stavu po perorálnom podaní baklofenu.

Lieková terapia liekom Baclofen Sintetica má sprevádzať starostlivý dohľad nad pacientmi s ďalšími rizikovými faktormi samovraždy. Pacienti (a opatrovatelia o pacientov) majú byť upozornení na nutnosť sledovať klinické zhoršenie, samovražedné správanie alebo myšlienky alebo neobvyklé zmeny v správaní a okamžite vyhľadať lekársku pomoc, ak sa tieto príznaky objavia (pozri časť 4.8).

Pacienti s *epilepsiou* musia byť zvlášť sledovaní, pretože sa môžu objaviť kŕče v prípade predávkovania alebo vysadenia lieku, a to aj v priebehu udržiavacej liečby v terapeutických dávkach lieku Baclofen Sintetica.

Baclofen Sintetica sa musí používať s opatrnosťou u pacientov s anamnézou *autonomnej dysreflexie*. Nociceptívna stimulácia alebo náhle vysadenie lieku Baclofen Sintetica môže tieto epizódy urýchliť. Rovnaká opatrnosť je potrebná v prítomnosti *cerebrovaskulárnej alebo respiračnej insuficiencie*, pretože baklofén môže takéto stavy zhoršiť.

Je nepravdepodobné, aby mal Baclofen Sintetica nejaký vplyv na *základné, non-CNS súvisiace ochorenie*, a to z dôvodu, že systémová biologická dostupnosť prípravku po intratekálnom podaní je výrazne nižšia ako v prípade podania perorálnou cestou.

Na základe pozorovaní vykonaných počas liečby baklofénom **perorálnou** cestou sa odporúča opatrnosť v týchto prípadoch: gastrointestinálne vredy v anamnéze, preexistujúce hypertónia zvieracia, poškodenie

obličiek.

U perorálneho baklofenu boli zaznamenané zriedkavé prípady zvýšenia SGOT (AST), alkalickej fosfatázy a hladiny glukózy v krvi.

Bezpečnostné opatrenia u pediatrických pacientov

Deti majú mať dostatočnú telesnú hmotnosť, aby boli schopné sa prispôbiť implantabilnej pumpe pre chronickú infúziu. Použitie intratekálneho baklofenu u pediatrickej populácie má byť predpisované iba lekárskymi špecialistami s potrebnými znalosťami a skúsenosťami. Klinické údaje týkajúce sa bezpečnosti a účinnosti sú veľmi obmedzené pri použití intratekálneho baklofenu u detí vo veku do 4 rokov.

Transkutánne vloženie katétru počas implantácie pumpy a prítomnosť PEG sondy zvyšuje výskyt infekcií u detí.

Porucha funkcie obličiek

Po perorálnom podaní baklofenu pacientom s poškodením funkcie obličiek sa pozorovali závažné nežiaduce neurologické účinky, preto sa pri podávaní lieku Baclofen Sintetica pacientom s poškodením funkcie obličiek odporúča veľká opatrnosť. Dávkovanie môže byť potrebné znížiť s ohľadom na klinický stav a na úroveň zníženého clearance obličiek.

Starší pacienti

V priebehu klinických štúdií bolo ošetrovaných niekoľko pacientov nad 65 rokov intratekálnym baklofenom bez akýchkoľvek konkrétnych problémov. U *starších pacientov* je väčšia pravdepodobnosť výskytu nežiaducich účinkov pri baklofene podaného perorálnou cestou v titračnej fáze, a to sa môže vzťahovať aj na liek Baclofen Sintetica. Avšak vzhľadom k tomu, že je hľadanie optimálnej dávky individualizované, je nepravdepodobné, aby liečba starších pacientov predstavovala nejaké zvláštne problémy.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Prerušenie liečby

Náhle vysadenie intratekálneho baklofenu z akéhokoľvek dôvodu, sa prejavuje zvýšenou spasticitou, svrbením, parestéziou a hypotenziou a vedie k závažným následkom vrátane hyperaktívneho stavu s rýchlymi neriadenými kŕčmi, hypertermiou a prejavmi zhodnými s príznakmi neuroleptického malígneho syndrómu (NMS), napr. zmätený psychický stav a svalová stuhnutosť. Vo vzácných prípadoch tento stav pokročil k epileptickým záchvatom/status epilepticus, rhabdomyolýze, koagulopatii, multiorgánovému zlyhaniu a smrti. Všetci pacienti liečení intratekálnym baklofenom sú potenciálne ohrození pri prerušení liečby. Niektoré klinické charakteristiky spojené s prerušením liečby intratekálnym baklofenom môžu pripomínať autonómnu dysreflexiu, infekciu (sepsa), malígnu hypertermiu, neuroleptický malígny syndróm (NMS) alebo iné stavy spojené s hypermetabolickým stavom alebo rozsiahlej rhabdomyolýzy. Pacienti a ich ošetrovatelia musia byť informovaní o dôležitosti udržiavania harmonogramu pre znovu naplnenie a musia byť upozornení na prejavy a príznaky z vysadenia baklofenu, hlavne na tie, ktoré sa objavujú na začiatku a počas abstinenčného syndrómu (napr. priapizmus).

Vo väčšine prípadov sa abstinenčné príznaky objavili v priebehu niekoľkých hodín po ukončení liečby intratekálnym baklofenom. Bežné dôvody pre náhle vysadenie liečby intratekálnym baklofenom zahŕňajú prevádzkové poruchy katétru (hlavne odpojenie), príliš nízky objem v zásobníku čerpadla a vybitie batérie pumpy; v niektorých prípadoch môže hrať významnú úlohu aj ľudská chyba. Prevencia náhleho vysadenia intratekálneho baklofenu vyžaduje zvýšenú pozornosť pri programovaní a dohľad nad infúznym systémom, plánovaním plniacich postupov a alarmov pumpy.

Navrhovaná liečba po náhlom vysadení intratekálneho lieku Baclofen Sintetica je obnovenie terapie rovnakou alebo podobnou dávkou intratekálneho lieku Baclofen Sintetica ako pred tým, než bola liečba prerušená. V prípade oneskoreného obnovenia intratekálnej dávky, môže liečba GABA-ergnými agonistickými liekmi, ako sú perorálne alebo enterálne baclofen alebo perorálnymi, enterálnymi, alebo intravenóznymi benzodiazepínmi, zabrániť potenciálne fatálnym následkom. Pri nedostatku intratekálneho baklofenu sa nemá spoliehať iba na použitie perorálnej alebo enterálnej formy baklofenu.

Je nesmierne dôležité, aby všetky pokyny výrobcu pre implantáciu, programovanie pumpy a/alebo doplňovanie rezervoáru boli striktne dodržované.

Skolióza

U pacientov liečených liekom Baclofen Sintetica boli hlásené začiatky skoliózy alebo zhoršenie už existujúcej skoliózy. Počas liečby liekom Baclofen Sintetica majú byť monitorované prejavy skoliózy.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súčasné použitie **perorálneho** baklofénu a inhibítora levodopy/DDC viedlo k zvýšenému riziku vedľajších účinkov, ako sú vizuálne halucinácie, zmätenosť, bolesti hlavy a nevoľnosť. Boli tiež hlásené zhoršené príznaky Parkinsonovej choroby. Preto je treba pri podávaní lieku Baclofen Sintetica pacientom podstupujúcim terapiu levodopou / inhibítorom DDC pristupovať opatrne.

K dispozícii nie sú dostatočné systematické skúsenosti, aby bolo možné predpovedať, aké by mali byť špecifické interakcie lieku Baclofen Sintetica s inými liekmi.

Kedykoľvek to bude možné, má byť prerušené perorálne podávanie všetkých konkomitantných antispastických liekov, aby sa zabránilo možnému predávkovaniu alebo nežiaducim interakciám; pokiaľ možno pred zahájením infúzie liekom Baclofen Sintetica a pod prísny lekársky dohľadom. Treba sa však vyhnúť akémukoľvek náhlemu zníženiu alebo vysadeniu konkomitantnej antispastickej medikácie v priebehu chronickej liečby liekom Baclofen Sintetica.

Kombinácia morfinu a intratekálneho baklofénu spôsobila u jedného pacienta hypotenziu. Možná dušnosť alebo iné symptómy CNS nemôžu byť v priebehu konkomitantnej medikácie vylúčené.

Súčasné podávanie s inými látkami intratekálnou cestou bolo testované v obmedzenej miere a málo sa vie o bezpečnosti takýchto kombinácií.

Tlmivý účinok alkoholu a ďalších zlúčenín, ktoré pôsobia na úrovni CNS, môžu potenciovať účinky lieku Baclofen Sintetica.

Konkomitantná liečba perorálnym baklofénom a tricyklickými antidepresívami môže zvyšovať účinok baklofénu a vyvolať výraznú svalovú hypotóniu. Odporúča sa opatrnosť pri použití lieku Baclofen Sintetica v týchto kombináciách.

Vzhľadom k tomu, že súčasné užívanie perorálneho baklofénu a antihypertenzív môže zvýrazniť pokles krvného tlaku, môže sa ukázať ako nevyhnutné sledovať krvný tlak a upraviť dávkovanie antihypertenzív. Súčasné užívanie intratekálneho baklofénu a celkových anestetík (napr.: fentanyl, propofol) môže zvýšiť riziko srdcových porúch a záchvatov. Preto je nutná opatrnosť, pokiaľ sú anestetiká podávané pacientom užívajúcich intratekálny Baclofen Sintetica.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne adekvátne a dostatočne kontrolované štúdie týkajúce sa tehotných žien. Baklofén prechádza placentárnou bariérou. Baclofen Sintetica sa nesmie používať v tehotenstve, pokiaľ potenciálne prínosy neprevažujú nad možnými rizikami pre plod. Štúdie na zvieratách dokázali teratogénne účinky perorálne podávaného baklofénu (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Nie je známe, či merateľné hladiny prípravku môžu byť detegované v materskom mlieku dojčiacich matiek liečených liekom Baclofen Sintetica. Pri perorálnych terapeutických dávkach lieku, liečivo prechádza do materského mlieka, ale v tak malom množstve, že dieťa pravdepodobne nebude mať žiadne nežiaduce účinky.

Fertilita

Asi u 4 % pacientok s roztrúsenou sklerózou, ktoré boli liečené perorálnym baklofénom po dobu až jedného roka, boli preukázané ovariálne cysty. Vo väčšine prípadov tieto cysty spontánne zmizli, aj keď pacientky ďalej liek dostávali. Ovariálne cysty sa môžu vyskytnúť v rovnakom pomere aj spontánne u

bežnej ženskej populácie.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U niektorých pacientov na intratekálnom bakloféne boli hlásené účinky na tlmenie centrálného nervového systému (CNS), ako je somnolencia a sedácia. Medzi ďalšie uvedenej udalosti patrí ataxia, halucinácie, diplopia a abstinenčné príznaky. Pacienti s týmito nežiaducimi účinkami majú byť poučení, aby nevedli vozidlo ani neobsluhovali stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V mnohých prípadoch príčinná súvislosť medzi pozorovanými účinkami a podaním baklofénu nemôže byť stanovená, pretože väčšina hlásených nežiaducich účinkov môže byť asociovaná so základným ochorením. Ale niektoré často hlásené reakcie (ospalosť, závraty, bolesti hlavy, nevoľnosť, hypotenzia, hypotónia) sa zdajú byť spojené s liekom. Tieto účinky sú väčšinou prechodné a objavujú sa primárne v priebehu skúšobnej fázy, alebo pri zmenách koncentrácií.

Tabuľka 1.

Nežiaduce účinky sú uvedené podľa tried orgánových systémov MedDRA.

Nežiaduce účinky sú zoradené podľa tried systémov a frekvencie výskytu a závažnosti podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10000$), neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Poruchy metabolizmu a výživy	
Menej časté	dehydratácia
Psychické poruchy	
Časté	Depresie, úzkosť, rozrušenosť
Menej časté	samovražedné myšlienky, pokus o samovraždu (pozri časť 4.4), halucinácie, paranoia, euforická nálada
Neznáme	dysforia
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	somnolencia (hlavne v priebehu testovacej fázy)
Časté	kŕče, sedácia, závrat/pocit na odpadnutie, epileptické záchvaty (zvlášť po náhlom prerušení liečby), bolesť hlavy, parestézia, dysartria, letargia, nespavosť, zmätenosť/dezorientácia
Menej časté	ataxia, zhoršenie pamäti, nystagmus
Kŕče a bolesti hlavy sa vyskytujú častejšie u pacientov so spasticitou cerebrálneho pôvodu než u pacientov so spasticitou spinálneho pôvodu	
Poruchy oka	
Časté	Poruchy akomodácie, rozmazané videnie, diplopia
Srdcové poruchy	
Menej časté	Bradykardia
Cievne poruchy	
Časté	Hypotenzia
Menej časté	hypertenzia, hlboká žilová trombóza, návaly tepla, bledosť
Respiračné, hrudné a mediastinálne poruchy	
Časté	respiračná depresia, pneumónia, dušnosť
Neznáme	Bradypnoe
Gastrointestinálne poruchy	

Časté	nevoľnosť/vracanie, zápcha, sucho v ústach, hnačka, zníženie chuti do jedla, zvýšené slintanie
Menej časté	ileus, dysphagia, hypoageusia
Nevoľnosť a vracanie sa častejšie vyskytujú u pacientov so spasticitou cerebrálneho pôvodu, než u pacientov so spasticitou spinálneho pôvodu	
Poruchy podkožného tkaniva a kože	
Časté	žihľavka, svrbenie, faciálny alebo periférny opuch
Menej časté	alopecia, hyperhidróza
Poruchy spojivové tkaniva a pohybového systému	
Veľmi časté	svalová hypotónia (hlavne v priebehu testovacej fázy - prechodné účinky).
Časté	svalová hypertónia
Neznáme	skolióza (pozri časť 4.4)
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté	močová inkontinencia, retencia moču
Retencia moču sa vyskytuje častejšie u pacientov so spasticitou cerebrálneho pôvodu než u pacientov so spasticitou spinálneho pôvodu.	
Poruchy reprodukčného systému	
Časté	sexuálna dysfunkcia (Intratekálny Baclofen Sintetica môže ohroziť erekciu a ejakuláciu. Tento efekt je obvykle prechodný po vysadení lieku Baclofen Sintetica)
Celkové poruchy a reakcie v mieste aplikácie	
Časté	slabosť, horúčka, bolesť, zimnica
Menej časté	hypotermia
Zriedkavé	abstinenčné príznaky potenciálne ohrozujúce život v dôsledku náhleho prerušenia dodávky lieku (pozri časť "Prerušenie liečby")

Nežiaduce účinky spôsobené systémom podávania (napr.: zápalová hmota na špičke implantovaného katétru, dislokácia katétru, lokálna infekcia, meningitída, predávkovanie v dôsledku nesprávnej manipulácie so systémom) tu nie sú uvedené.

Pri screeningovej štúdii prítomnosť PEG sondy zvýšila výskyt infekcií u detí.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

U pacienta musia byť starostlivo sledované prípadné prejavy a príznaky predávkovania v celom priebehu liečby, hlavne však v priebehu začiatkovej testovacej fázy a titračnej fázy, a tiež pri obnovenom podávaní lieku Baclofen Sintetica po krátkom prerušení.

Prejavy predávkovania sa môžu objaviť náhle alebo postupne.

Príznaky predávkovania: nadmerná svalová hypotónia, ospalosť, pocit na odpadnutie, závrat, sedácia, epileptické záchvaty, strata vedomia, ptyalizmus, hypotermia, nevoľnosť a vracanie.

V prípade závažného predávkovania môže dôjsť k respiračnej depresii, apnoe a bezvedomiu.

K vážnemu predávkovaniu môže dôjsť napríklad, ak obsah katétru nechcene prejde do intratekálneho priestoru v priebehu overovania priepustnosti/polohy katétru. Chyby pri programovaní, príliš rýchle zvyšovanie dávok a konkomitantná liečba perorálnym baklofénom, predstavujú ďalšie možné príčiny predávkovania. Prešetrené by malo byť aj zlyhanie pumpy.

Liečba

Neexistuje žiadne špecifické antidotum na liečbu predávkovania liekom Baclofen Sintetica. Obvykle sú nutné nasledujúce opatrenia:

- 1) Odstránenie zostávajúceho baklofenu z pumpy tak rýchlo, ako je to možné.
- 2) Pokiaľ je to nutné, intubácia pacienta s respiračnou depresiou do doby, pokiaľ nie je liek eliminovaný.

Niektoré správy naznačujú, že fysostigmin je schopný zrušiť centrálné nervové účinky, hlavne ospalosť a útlm dýchania.

Je však potrebná opatrnosť, pokiaľ je fysostigmin podávaný intravenózne, pretože by to mohlo vyvolať epileptické záchvaty, bradykardiu a poruchy srdcového vedenia. Môže byť vykonaný test s 1 - 2 mg fysostigminu i.v. počas 5 až 10 minút. Počas tejto doby by mali pacienti podliehať prísnemu dohľadu. Opakovaná dávka 1 mg môže byť podaná v 30 až 60 minútových intervaloch, pre zachovanie dostatočnej ventilácie a vedomia, v prípade, že pacient reaguje priaznivo.

V prípade masívneho predávkovania môže byť fysostigmin neúčinný a pacient musí byť napojený na umelú pľúcnu ventiláciu.

Za predpokladu, že nie je kontraindikovaná lumbálna punkcia, môže byť vykonaná evakuácia 30-40 ml CSF (z angl. cerebrospinal fluid), aby sme znížili koncentráciu baklofenu v CSF.

Udržovanie kardiovaskulárnych funkcií. Počas záchvatov: pomalá intravenózna injekcia diazepam.

Fysostigmin sa odporúča iba pri ťažkých prejavoch toxicity nereagujúcich na podporné opatrenia.

U detí môže byť podávaná dávka 0,02 mg/kg fysostigminu intravenózne rýchlosťou neprekračujúcou 0,5 mg za minútu. Táto dávka sa môže opakovať v 5 až 10 minútových intervaloch, kým nie je dosiahnutý terapeutický účinok alebo celková podaná dávka 2 mg.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: myorelaxanciá, iné centrálné pôsobiace myorelaxanciá
ATC kód: M03B X01

Mechanizmus účinku

Baklofén spomaľuje mono- a polysynaptický reflexný prenos v mieche stimuláciou GABA_B receptorov.

Farmakodynamické účinky

Chemická štruktúra baklofenu je analogická s kyselinou gama-aminomaslovou (GABA), ktorá je inhibičným neurotransmitterom.

Baklofén nemení nervovosvalový prenos. Baklofén má antinociceptívny účinok. U neurologických ochorení sprevádzaných muskuloskeletálnymi kŕčmi sa vlastnosti baklofenu prejavia nielen vo forme účinku na reflexné svalové kontrakcie, ale takisto výraznou schopnosťou redukovať intenzitu bolestivých kŕčov a spontánny klonus.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Baklofén zlepšuje mobilitu pacientov, poskytuje im väčšiu autonómiu a uľahčuje fyzioterapiu. Baklofén vo všeobecnosti tlmí činnosť CNS, čo spôsobuje centrálny útlm, ospalosť, rovnako ako respiračnú a kardiovaskulárnu depresiu.

Ukázalo sa tiež, že baklofén má na dávke závislý účinok na erektilnú funkciu u mužov stimuláciou receptora GABA_B (pozri časť 4.8).

Baclofen Sintetica môže byť považovaný za alternatívu k deštruktívnym neurochirurgickým postupom. Baklofén zavedený priamo do intratekálneho priestoru umožňuje liečbu spasticity v dávkach minimálne 400 až 1000 krát nižších oproti liečbe perorálnou cestou.

Intratekálny bolus

Liek obvykle začína pôsobiť v rozmedzí od pol hodiny do jednej hodiny po podaní jednej intratekálnej

dávky. Maximálny upokojujúci účinok sa prejavuje asi 4 hodiny po podaní a tento účinok trvá 4 až 8 hodín. Nástup účinku, maximálna citlivosť a doba trvania účinku sa môže líšiť medzi jednotlivými pacientmi v závislosti na dávke, závažnosti symptómov a spôsobe a rýchlosti podania.

Kontinuálna infúzia.

Antispastický účinok baklofenu začína 6 až 8 hodín po zahájení kontinuálnej infúzie a dosahuje svoj vrchol za 24 až 48 hodín.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pri interpretácii všetkých farmakokinetických parametrov sa musia vziať do úvahy intratekálny spôsob aplikácie a spomalenie obehu mozgomiechového moku (CSF).

Absorpcia.

Priama infúzia do mozgomiechového moku eliminuje proces absorpcie a umožňuje priamy kontakt prostredníctvom adsorpcie s receptorovými miestami v zadných miechových koreňoch.

Distribúcia.

Po jednorazovej intratekálnej bolusovej injekcii/krátkodobej infúzii sa distribučný objem pohybuje medzi 22 a 157 ml, je to počítané z úrovne prítomnej v CSF. Podanie kontinuálnej intratekálnej infúzie, denná dávka 50 až 1200 mikrogramov vedie k ustálenej koncentrácii baklofenu 130 - 1240 nanogramov/ml v bedrovej CSF. Podľa polčasu meraného v CSF, je rovnovážna koncentrácia v CSF dosiahnutá za 1 až 2 dni. Počas intratekálnej infúzie plazmatická koncentrácia neprekročí 5 nanogramov/ml, to potvrdzuje, že priechod baklofenu cez hematoencefalickú bariéru je pomalý.

Eliminácia

Po jednorazovej intratekálnej bolusovej injekcii/krátkodobej infúzii s 50 až 136 mikrogramami baklofenu sa pohybuje polčas eliminácie v CSF v rozmedzí od 1 do 5 hodín. Eliminačný CSF polčas baklofenu v ustálenom stave nebol stanovený.

Priemerný clearance CSF je približne 30 ml/h ako po jednorazovej bolusovej injekcii, tak aj po kontinuálnej infúzii v bedrovom subarachnoidálnom priestore s použitím implantabilnej pumpy. Akonáhle je dosiahnutý ustálený stav počas kontinuálnej intratekálnej infúzie, koncentračný gradient baklofenu je v rozmedzí hodnôt medzi 1,8: 1 a 8,7: 1 (priemer = 4: 1) medzi bedrovým CSF a subarachnoidálnym cisternovým CSF. To je klinicky významné, pretože spasticitu dolných končatín môžeme účinne liečiť, bez toho aby sme ovplyvnili horné končatiny a s menším počtom nežiaducich účinkov na CNS.

Osobitné populácie

Starší pacienti

U starších pacientov nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje po podaní lieku Baclofen Sintetica. Po podaní jednej dávky perorálneho prípravku údaje naznačujú, že starší pacienti majú pomalšiu elimináciu, ale podobnú systémovú expozíciu baklofenu ako mladí jedinci. Avšak extrapolácia týchto výsledkov pri viacdávkovej liečbe nenaznačuje žiadny významný rozdiel medzi farmakokinetikou mladých a starších pacientov.

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov (vo veku 8-18 rokov), ktorí boli chronicky liečení infúziou intratekálnym baklofenom v dávke 77-400 mikrogramov/deň, je vhodná plazmatická koncentrácia 10 nanogramov/ml alebo menej.

Porucha funkcie pečene

Nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje pre pacientov s poškodením pečene po podaní prípravku Baclofen Sintetica. Vzhľadom k tomu, že pečeň nehrá významnú úlohu v metabolizme

baklofenu, je nepravdepodobné, aby u pacienta s poškodením pečene bola zmenená jeho farmakokinetika na klinicky významnú úroveň.

Porucha funkcie obličiek

Nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje pre pacientov s poškodením obličiek po podaní prípravku Baclofen Sintetica. Vzhľadom k tomu, že sa baklofén vylučuje hlavne obličkami v nezmenenej forme, nie je možné vylúčiť hromadenie lieku v nezmenenej forme u pacientov s poškodenými obličkami.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdia na potkanoch prebiehajúca 2 roky (perorálne podávanie) preukázala, že baklofén nemá karcinogénne pôsobenie. Táto štúdia preukázala zvýšenie incidencie ovariálnych cýst závislé na dávke a menej výrazné zvýšenie výskytu hypertrofických a/alebo hemoragických nadobličiek. Klinický význam týchto nálezov nie je známy. *In vivo* a *in vitro* testy mutagenity nepreukázali žiadny mutagénny efekt. Perorálny baklofén vo vysokých dávkach zvyšuje u plodov potkanov výskyt omfalokél (pupočniková hernia). Neboli zaznamenané žiadne teratogénne účinky u myši.

U plodov potkanov, ktorým boli podávané vysoké dávky perorálneho baklofenu bol pozorovaný zvýšený výskyt neúplnej osifikácie sterná.

Vysoké dávky perorálneho baklofenu zvýšili u králičích plodov výskyt neosifikovaných jadier falangov predných a zadných končatín.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Bola preukázaná inkompatibilita baklofenu s dextrózou, pretože medzi týmito dvoma látkami dochádza k chemickej reakcii.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

Z mikrobiologického hľadiska sa má prípravok použiť okamžite. Ak nie je použitý okamžite, je skladovacia doba a podmienky skladovania pred použitím na zodpovednosti užívateľa.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Typ I číra bezfarebná sklenená 5ml ampulka so score-break (s bodom zlomu) a fialovým krúžkom ako značkou.

Škatuľka s 1, 5 alebo 10 ampulkami obsahujúcimi 5 ml roztoku.

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

Typ I číra bezfarebná sklenená 5 ml ampulka so score-break (s bodom zlomu) a fialovým krúžkom ako značkou, balená v sterilnom plastovom blistri.

Škatuľka s 5 alebo 10 ampulkami obsahujúcimi 5 ml roztoku.

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

Typ I číra bezfarebná sklenená 20 ml ampulka so score-break (s bodom zlomu) a zeleným krúžkom ako značkou.

Škatuľka s 1 ampulku obsahujúcou 20 ml roztoku.

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

Typ I číra bezfarebná sklenená 20 ml ampulka so score-break (s bodom zlomu) a zeleným krúžkom ako značkou, balená v sterilnom plastovom blistri.

Škatuľka s 1 ampulku obsahujúcimi 20 ml roztoku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Návod na použitie/návod na obsluhu

Baclofen Sintetica je určený na intratekálnu injekciu a kontinuálnu infúziu a podáva sa v súlade so špecifikáciami pre každý infúzny systém.

Baclofen Sintetica 2 mg/ml infúzny roztok (10 mg/5 ml):

Na otvorenie balenia lieku Baclofen Sintetica prosím držte balenie oboma rukami a otáčajte kraje opačným smerom až kým sa balenie neotvorí. (Platí iba pre balenie nezablistrovaných ampuliek).

Stabilita

Bolo preukázané, že intratekálny baklofén je stabilný po dobu 180 dní v implantabilných EU certifikovaných pumpách.

Vždy pred podaním majú byť lieky na parenterálne použitie skontrolované na prítomnosť častíc a akýchkoľvek zmien farby.

Konkrétne pokyny pre podávanie

Zvolenie presnej koncentrácie závisí na celkovej potrebnej dennej dávke a na minimálnej možnej rýchlosti infúzie. Všetky konkrétne odporúčania nájdete v užívateľskej príručke výrobcu.

Riedenie

Pokiaľ užívatelia chcú získať inú koncentráciu než 50, 500 alebo 2000 mikrogramov/ml, Baclofen Sintetica musí byť riedený za aseptických podmienok v sterilnom roztoku chloridu sodného na injekcie bez konzervantov.

Systém administrácie

Používa sa niekoľko systémov pre dlhodobé podávanie intratekálneho baklofénu. K týmto systémom patria EU certifikované intratekálne pumpy, sú to zariadenia s plniacim zásobníkom, ktoré sú implantované - v lokálnej alebo celkovej anestézii - väčšinou pod kožu alebo do vrečka väčšinou brušnej steny. Tieto systémy sú pripojené k intratekálnemu katétru, ktorý prechádza subkutánne do subarachnoidálneho priestoru.

Pred použitím týchto systémov, by sa užívatelia mali uistiť, že technické špecifikácie, ako aj chemická stabilita baklofénu v zásobníku, spĺňajú podmienky požadované pre intratekálne podanie intratekálneho baklofénu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Münster
Germany

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

63/0139/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. júna 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2023