

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Baklofen Sintetica 2 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Baklofen Sintetica 2 mg/ml raztopina za infundiranje

1 ml raztopine za infundiranje vsebuje 2,0 mg (2000 mikrogramov) baklofena in 3,5 mg natrija;

1 ampula (5 ml) vsebuje 10 mg (10000 mikrogramov) baklofena in 17,5 mg natrija

1 ampula (20 ml) vsebuje 40 mg (40000 mikrogramov) baklofena in 70 mg natrija

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Bistra in brezbarvna raztopina v ampulah.

pH raztopine je med 5,5 in 6,8.

Osmolarnost raztopine je med 270 in 300 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Baklofen Sintetica je indicirano pri bolnikih s hudo kronično spastičnostjo zaradi poškodbe, multiple skleroze ali drugih boleznih hrbtnega mozga, če se ne odzovejo na peroralno uporabljen baklofen ali druge spazmolitike za peroralno uporabo oziroma če imajo med uporabo učinkovitih peroralnih odmerkov teh zdravil nesprejemljive neželene učinke.

Zdravilo Baklofen Sintetica je učinkovito pri odraslih bolnikih s hudo kronično spastičnostjo možganskega izvora, npr. zaradi cerebralne paralize, poškodbe možganov ali cerebrovaskularnega infarkta, toda kliničnih izkušenj pri takšnih bolnikih je malo.

Pediatrična populacija

Zdravilo Baklofen Sintetica je indicirano pri bolnikih, starih 4 do < 18 let, s hudo kronično spastičnostjo možganskega izvora (povezano s poškodbo, multiplo sklerozo ali drugimi boleznimi hrbtnega mozga), če se ne odzovejo na peroralno uporabljene spazmolitike (vključno z baklofenom za peroralno uporabo) in/ali imajo med uporabo učinkovitih peroralnih odmerkov teh zdravil nesprejemljive neželene učinke.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Baklofen Sintetica je namenjeno za uporabo v enkratnem bolusnem testnem odmerku (po spinalnem katetru ali z lumbalno punkcijo) ter za kronično uporabo v implantibilnih črpalkah, primernih za stalno dajanje zdravila Baklofen Sintetica v intratekalni prostor (črpalke, certificirane v EU). Za določitev optimalne sheme odmerjanja mora vsak bolnik opraviti začetno presejalno fazo z bolusom za intratekalno uporabo, temu pa mora pred vzdrževalnim zdravljenjem slediti zelo previdno individualno prilagajanje (titriranje) odmerka. Intratekalno dajanje baklofena po vsajenem sistemu za apliciranje smejo izvajati le zdravniki, ki imajo potrebno znanje in izkušnje. Strogo je treba upoštevati navodila izdelovalca črpalke za vsaditev, programiranje in/ali ponovno polnitev implantibilne črpalke.

Učinkovitost intratekalno uporabljenega baklofena je bila dokazana v randomiziranih kontroliranih študijah, izvedenih s črpalkami, certificiranimi v EU. To je implantibilni sistem za dajanje zdravila: rezervoar, ki omogoča ponovno polnjenje, se vsadi pod kožo, ponavadi v trebušno steno. Sistem se poveže z intratekalnim katetrom, ki je skozi podkožje speljan v subarahnoidni prostor.

Odmerjanje

Testna faza

Pred dajanjem baklofena v stalni infuziji za intratekalno uporabo je treba v začetni testni fazi z intratekalno danim testnim odmerkom potrditi, da se bolnik pozitivno odzove na zdravilo. Ponavadi se za sprožitev odziva uporabi bolusni testni odmerek, dan z lumbalno punkcijo ali po intratekalnem katetru. Bolniki morajo biti pred presejanjem brez okužb, kajti prisotnost sistemske okužbe lahko prepreči točno oceno odziva. Začetni odmerek je na splošno 25 mikrogramov ali 50 mikrogramov; odmerek se nato po navadi povečuje v korakih po 25 mikrogramov v presledku vsaj 24 ur, dokler ni dosežen odziv, ki traja približno 4 do 8 ur. Odmerek je treba injicirati vsaj eno minuto z izmeničnim vbrizgavanjem in izvlekom ("barbotaža").

Za to testno fazo so na voljo ampule z majhnim odmerkom (0,05 mg/ml, kar ustreza 50 mikrogramom/ml).

Med injiciranjem prvega odmerka mora biti pri roki vse, kar je potrebno za reanimacijo.

Bolnik velja za odzivnega (ima pozitiven odziv), če se mu bistveno zmanjšajo mišični tonus in/ali pogostnost in/ali izrazitost spazmov.

Bolniki se glede občutljivosti za intratekalno uporabljeni baklofen zelo razlikujejo. Pri nekem odraslem so opažali znake prevelikega odmerjanja (koma) že po enem samem testnem odmerku 25 mikrogramov.

Bolniki, ki se ne odzovejo na 100-mikrogramski testni odmerek, ne smejo dobiti nadaljnjih odmerkov in niso primerni za zdravljenje s stalno infuzijo za intratekalno uporabo. Med to fazo je nujno nadzirati delovanje dihal in srca, zlasti pri bolnikih s kardiopulmonalno boleznijo in šibkostjo dihalnih mišic oziroma pri bolnikih, ki prejemajo zdravila benzodiazepinskega tipa ali opiate, kajti pri takšnih bolnikih obstaja večje tveganje za depresijo dihanja.

Faza prilagajanja

Ko je s testnimi odmerki ugotovljen bolnikov pozitiven odziv na zdravilo Baklofen Sintetica, je mogoče začeti intratekalno infundiranje z ustreznim sistemom za dajanje zdravila. Okužba lahko poveča tveganje za zaplete pri kirurških posegih in zaplete pri poskusih prilagoditve odmerka.

Po vsaditvi je treba začetni celotni dnevni odmerek določiti s podvojitvijo odmerka, s katerim je bil dosežen pozitiven učinek v testni fazi, in ga dajati v obdobju 24 ur, razen če se učinek bolusnega odmerka ohrani več kot 12 ur. V slednjem primeru mora biti začetni dnevni odmerek podoben odmerku v testni fazi in ga je treba dajati v obdobju 24 ur. Odmerek se v prvih 24 urah ne sme povečati. Po prvih 24 urah se odmerek postopoma prilagaja vsak dan, dokler ni dosežen želeni učinek. Da bi se izognili prevelikemu odmerjanju, povečanja ne smejo presegati 10 do 30 %.

Bolniki s spastičnostjo možganskega izvora: Po prvih 24 urah se odmerek postopoma prilagaja vsak dan, dokler ni dosežen želeni učinek. Da bi se izognili prevelikemu odmerjanju, povečanja ne smejo presegati 5 do 15 %.

Če je uporabljena programabilna črpalka, je dovoljeno odmerek povečati le enkrat na 24 ur. Če je uporabljena neprogramabilna črpalka, priključena na 76-cm kateter, s hitrostjo infundiranja 1 ml/dan, je odziv priporočljivo vrednotiti le v 48-urnih presledkih. V primeru občutnega povečanja dnevnega odmerka, ki ga ne spremlja kliničen učinek, je treba preveriti delovanje črpalke in prehodnost katetra.

Z odmerki, večjimi od 1000 mikrogramov na dan, je izkušenj malo.

V testni fazi in med obdobjem prilagajanja po vsaditvi je treba bolnike skrbno spremljati v ustanovi, ki ima vso potrebno opremo in osebje. Oprema za reanimacijo mora biti na voljo za takojšnjo uporabo za primer reakcije, ki ogrozi življenje, ali pojav zelo resnih neželenih učinkov. Da bi zmanjšali tveganje v perioperativnem obdobju, je vsaditev črpalke dovoljeno izvesti le v centrih z izkušenim osebjem.

Vzdrževalno zdravljenje

Klinični cilj je vzdrževanje čim bolj normalnega mišičnega tonusa in zmanjšanje pogostnosti in izrazitosti spazmov, ne da bi se ob tem pojavljali nevzdržni neželeni učinki. Uporabiti je treba najmanjši odmerek, ki doseže ustrezen odziv. Bolniki, ki prejemajo kronično zdravljenje, zaradi zmanjševanja odziva na zdravljenje ali zaradi napredovanja bolezni postopoma potrebujejo večje odmerke za ohranitev optimalnega dolgoročnega odziva. V večini primerov se odmerek stabilizira po 1,5 do 2 letih zdravljenja. Ohranitev določene stopnje spastičnosti je zaželena, da bolnik nima občutka "ohromelosti". Poleg tega lahko določena stopnja mišičnega tonusa in občasnih spazmov pomaga ohraniti delovanje obtočil in morda lahko pomaga preprečiti nastanek globoke venske tromboze.

Za ohranitev ustreznega obvladanja simptomov je mogoče dnevni odmerek postopoma povečati za 10 do 30 %, s prilagoditvijo dotoka iz črpalke in/ali koncentracije zdravila Baklofen Sintetica v rezervoarju. Dnevni odmerek je mogoče tudi zmanjšati za 10 do 20 %, če se bolniku pojavljajo neželeni učinki.

Če je treba odmerek nenadoma občutno povečati, je to znak težav s katetrom (prepogitve ali dislokacije) ali nepravilnega delovanja črpalke.

Za dolgotrajno vzdrževalno zdravljenje v stalni infuziji je intratekalni odmerek baklofena od 10 mikrogramov do 1200 mikrogramov/dan; pri večini bolnikov je mogoče ustrezen odziv doseči z odmerki od 300 mikrogramov do 800 mikrogramov/dan.

Približno 5 % bolnikov, ki prejemajo dolgotrajno zdravljenje z baklofenom, postane odpornih proti povečevanju odmerka. To je lahko posledica terapevtskega neuspeha. Na voljo je premalo izkušenj, da bi bilo mogoče oblikovati priporočila za obvladovanje terapevtskega neuspeha. Med zdravljenjem v bolnišnici so ta pojav občasno zdravili z "odmorom od zdravila", ki obsega postopno zmanjšanje z intratekalno uporabljenega baklofena v obdobju od 2 do 4 tednov in prehod na druge načine zdravljenja spastičnosti (npr. intratekalno uporabo morfinijevega sulfata brez konzervansa). Po tem obdobju se lahko znova vzpostavi občutljivost za intratekalno uporabljen baklofen: zdravljenje je treba znova uvesti z začetnim odmerkom v stalni infuziji, čemur sledi faza prilagajanja, da bi se izognili prevelikemu odmerjanju.

Previdnost je potrebna v primeru prehoda z baklofena za intratekalno uporabo na morfin in obratno (glejte "Medsebojna delovanja").

Potrebne so redne klinične kontrole za oceno bolnikovih potreb po odmerku, za preverjanje pravilnega delovanja sistema za dajanje zdravila in za odkrivanje neželenih učinkov ali pojava okužbe.

Prenehanje zdravljenja

Razen v nujnih primerih, povezanih s prevelikim odmerjanjem, je treba zdravljenje opustiti postopoma, z zaporednim zmanjševanjem odmerka. Zdravila Baklofen Sintetica se ne sme prenehati uporabljati nenadoma (glejte poglavje "Posebna opozorila in previdnostni ukrepi").

Uporaba: posebna navodila

Ampule z odmerki 10 mg/5 ml, 40 mg/20 ml in 10 mg/20 ml zdravila Baklofen Sintetica so pripravljene posebej za infuzijske črpalke.

Izbira koncentracije je odvisna od celotnega potrebnega dnevnega odmerka in tudi od najmanjše hitrosti infundiranja, ki jo zmora črpalka. Glejte izdelovalčeva navodila za uporabo črpalke, ki vsebuje vsa specifična priporočila.

Način uporabe

Večinoma se zdravilo Baklofen Sintetica uporablja v stalni infuziji takoj po vsaditvi. Ko se bolnikovo stanje stabilizira, kar zadeva dnevno odmerjanje in funkcijske vidike, in pod pogojem, da črpalka to omogoča, je mogoče preiti na bolj zapleten način uporabe, ki omogoča optimalno obvladanje spastičnosti ob različnih časih tekom dneva. Tako lahko na primer bolniki, ki imajo izrazitejšo spastičnost ponoči, potrebujejo 20-odstotno povečanje urne hitrosti infundiranja. To spremenjeno hitrost infundiranja je treba programirati tako, da se začne približno 2 uri pred želenim kliničnim učinkom.

Vsaka ampula je namenjena izključno za enkratno uporabo. Ne resterilizirajte.

Zdravilo je treba pred uporabo pregledati. Uporabite izključno raztopine, ki so bistre in skoraj povsem brez delcev.

Navodila za uporabo

Zdravilo Baklofen Sintetica je namenjeno za intratekalne injekcije in neprekinjene infuzije in se daje v skladu s specifikacijami, ki spremljajo vsak infuzijski sistem.

Za navodila o redčenju zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

Posebne populacije bolnikov

Pediatrična populacija

Testna faza

Začetni testni odmerek z lumbalno punkcijo mora biti pri bolnikih v starosti od 4 do < 18 let od 25 do 50 mikrogramov/dan in mora temeljiti na otrokovi starosti in velikosti. Bolnikom, ki se ne odzovejo, je

odmerek mogoče povečati za 25 mikrogramov/dan vsakih 24 ur. Največji presejalni odmerek pri pediatričnih bolnikih ne sme preseči 100 mikrogramov/dan. Varnostni ukrepi pri odraslih in otrocih so enaki, glejte opis testne faze zgoraj.

Faza prilagajanja

Varnostni ukrepi pri odraslih in otrocih so enaki, glejte opis faze prilagajanja zgoraj.

Vzdrževalno zdravljenje

Pri otrocih, starih od 4 do < 18 let, ki imajo spastičnost možganskega ali spinalnega izvora, je začetni vzdrževalni odmerek za dolgotrajno stalno infundiranje zdravila Baclofen Sintetica od 25 do 200 mikrogramov/dan (mediani odmerek: 100 mikrogramov/dan). Celotni dnevni odmerek se v prvem letu zdravljenja praviloma povečuje, zato je treba vzdrževalni odmerek prilagajati glede na posameznikov klinični odziv. Z odmerki, večjimi od 1000 mikrogramov na dan, je izkušenj malo.

Varnost in učinkovitost intratekalnega baklofena za zdravljenje hude spastičnosti možganskega ali spinalnega izvora pri otrocih, mlajših od 4 let, nista ugotovljeni (glejte tudi poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Študij pri bolnikih z okvaro ledvic, ki bi prejeli zdravilo Baklofen Sintetica, niso izvedli. Baklofen se v prvi vrsti izloča nespremenjen skozi ledvice, zato ga je treba pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic uporabljati posebej skrbno in previdno.

Okvara jeter

Študij pri bolnikih z okvaro jeter, ki bi prejeli zdravilo Baklofen Sintetica, niso izvedli. Prilagoditev odmerka ni potrebna, ker jetra nimajo pomembne vloge pri presnovi baklofena po intratekalni uporabi zdravila Baklofen Sintetica in zato ni pričakovati, da bi okvara jeter vplivala na sistemsko izpostavljenost zdravilu.

Starejša populacija

V kliničnih preskušanjih je zdravilo Baklofen Sintetica prejelo precej bolnikov, starejših od 65 let, in tveganja pri njih niso bila večja kot pri mlajših bolnikih. Težav, ki bi bile specifične za to starostno skupino, ni pričakovati, ker se odmerki prilagajajo posameznemu bolniku.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Proti zdravljenju odporna epilepsija.

Tega zdravila se ne sme dajati po nobeni drugi poti razen intratekalno.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Medicinsko vodenje

Črpalko se sme vsaditi šele po strogem ovrednotenju bolnikovega odziva na injiciranje intratekalnega bolusa baklofena in/ali prilagoditev odmerka. Začetno dajanje in prilagajanje odmerka baklofena za intratekalno uporabo sta povezana s tveganji (splošna depresija delovanja osrednjega živčevja, srčno-žilni kolaps in ali depresija dihanja). Zato se sme ta koraka izvajati le pod zdravniškim nadzorom v centru, ki ima potrebno opremo, in v skladu s smernicami, navedenimi v poglavju "Odmerjanje in način uporabe". Oprema za reanimacijo mora biti na voljo za takojšnjo uporabo v primeru simptomov prevelikega odmerjanja, ki lahko ogrozijo življenje. Zdravniki morajo imeti ustrezne izkušnje s kroničnim zdravljenjem z infuzijami za intratekalno uporabo.

Nadzor bolnikov

Bolnike je treba po kirurški vstavitvi črpalke skrbno kontrolirati, zlasti v uvodni fazi uporabe črpalke ter po vsaki spremembi hitrosti infundiranja in/ali koncentracije baklofena v rezervoarju, dokler bolnikov odziv na infundiranje ni sprejemljiv in stabiliziran v primernih mejah.

Nujno je, da bolnik, lečeči zdravniki in vsi negovalci natančno poznajo tveganja takšnega načina zdravljenja. Vse osebe, ki sodelujejo v zdravljenju ali negi bolnika, je treba jasno seznaniti s simptomi nezadostnega in simptomi prevelikega odmerjanja, postopki ukrepanja v primeru zastrupitve ter ukrepi, ki jih je treba izvajati doma glede črpalke in mesta vstavitve.

Pri bolnikih, pri katerih je spastičnost posledica poškodbe glave, dolgotrajnega zdravljenja z baklofenom za intratekalno uporabo ni priporočljivo začeti, dokler simptomi spastičnosti niso stabilni (tj. vsaj eno leto po poškodbi).

Testna faza

V začetni testni fazi je nujno natančno spremljanje delovanja dihal ter srca in ožilja, zlasti pri bolnikih s srčno-pljučnimi boleznimi ali šibkostjo dihalnih mišic, pa tudi pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila benzodiazepinske ali opiatne vrste, ker je tveganje za depresijo dihanja pri takšnih bolnikih večje.

Pred testno fazo z zdravilom Baklofen Sintetica je treba izključiti kakršno koli okužbo, kajti sistemska okužba lahko povzroči napačno ovrednotenje bolnikovega odziva na injicirano zdravilo Baklofen Sintetica.

Vnetna masa na konici vstavljenega katetra: Opisani so bili primeri vnetne mase na konici vstavljenega katetra, ki lahko povzroči resno nevrološko okvaro, vključno s paralizo. Čeprav so bili ti primeri opisani med uporabo zdravila Baklofen Sintetica, niso bili potrjeni s kontrastnim magnetnoresonančnim slikanjem (MR) ali histopatologijo. Najpogostejši simptomi, povezani z vnetno maso, so: 1) manjši terapevtski odziv (poslabšanje spastičnosti, ponoven pojav predhodno dobro obvladane spastičnosti, odtegnitveni simptomi, slabi odziv na povečevanje odmerka ali pogosta ali velika povečanja odmerka), 2) bolečine, 3) nevrološki izpad/motnja delovanja. Zdravniki morajo bolnike, ki prejemajo intraspinalno zdravljenje, skrbno nadzorovati glede pojava novih nevroloških znakov ali simptomov. Na podlagi medicinske presoje morajo izbrati najprimernejši način nadzora, specifičen za medicinske potrebe bolnikov, da bi odkrili prodromske znake in simptome vnetne mase, zlasti v primeru uporabe zdravil, pripravljenih v lekarnah, ali primesi, ki vsebujejo opioide. Pri bolnikih z novimi nevrološkimi znaki ali simptomi, ki nakazujejo vnetno maso, pride v poštev posvet z nevrokirurgom, kajti številni simptomi vnetne mase so podobni simptomom, ki se pri bolnikih s hudo spastičnostjo pojavijo zaradi njihove bolezni. V nekaterih primerih je lahko primerno slikanje za potrditev ali izključitev prisotnosti vnetne mase.

Vsaditev črpalke

Bolnik mora biti pred vsaditvijo črpalke brez okužb, ker okužbe povečajo tveganje za zaplete po operaciji. Poleg tega lahko sistemska okužba zaplete prilagoditev odmerka. Lokalna okužba ali dislokacija katetra lahko povzroči tudi prekinitev dovajanja zdravila z možno posledično nenadno prekinitvijo dovajanja zdravila Baklofen Sintetica in spremljajočimi simptomi (glejte "Prekinitivitev zdravljenja").

Polnjenje rezervoarja

Polnjenje rezervoarja mora izvajati izurjeno in popolnoma usposobljeno osebje; polnjenje mora potekati v skladu z izdelovalčevimi navodili. Presledke med posameznimi polnjenji je treba natančno izračunati, da bi preprečili izpraznitev rezervoarja; ta namreč lahko povzroči hudo ponovitev spastičnosti in simptome odtegnitve zdravila Baklofen Sintetica, ki so lahko smrtno nevarni (glejte "Prekinitivitev zdravljenja"). Polnjenje je treba opraviti v strogo aseptičnih pogojih, da bi preprečili mikrobiološko onesnaženje in morebitno resno okužbo osrednjega živčevja. Po vsakem polnjenju ali ravnanju z rezervoarjem je potrebno opazovalno obdobje, prilagojeno kliničnim okoliščinam.

Izredna previdnost je potrebna pri polnjenju implantibilne črpalke, opremljene z nastavkom za neposreden dostop do intratekalnega katetra, kajti neposredno injiciranje v ta kateter lahko povzroči preveliko odmerjanje, ki je lahko smrtno nevarno.

Prilagoditev odmerka: dodatna navodila

Zdravilo Baklofen Sintetica je treba uporabljati previdno, da bi preprečili pretirano šibkost ali padce, če je določena stopnja spastičnosti potrebna, da bolnik lahko stoji in ima ravnotežje pri hoji, oz. prispeva k vzdrževanju delovanja. Ohranitev določenega mišičnega tonusa in dopustitev občasnih spazmov sta lahko pomembni za olajšanje delovanja obtočil in morebitno preprečitev globoke venske tromboze.

Če je le mogoče, je treba opustiti vse sočasne spazmolitike za peroralno uporabo, da bi preprečili preveliko odmerjanje oziroma neželena medsebojna delovanja; takšna zdravila naj bi po možnosti opustili pred začetkom infundiranja zdravila Baklofen Sintetica in pod natančnim zdravniškim nadzorom. Vendar pa se je

med kroničnim zdravljenjem z zdravilom Baklofen Sintetica treba izogibati vsakemu nenadnemu zmanjšanju ali prenehanju uporabe sočasnih spazmolitikov.

Previdnostni ukrepi pri posebnih populacijah

Pri bolnikih, ki imajo počasnejši obtok cerebrospinalne tekočine (CST), na primer zaradi zapore kot posledice vnetja ali poškodbe, lahko upočasnjeno kroženje zdravila Baklofen Sintetica zmanjša njegovo učinkovitost proti spazmom in poveča neželene učinke.

Bolnike s *psihotičnimi motnjami, shizofrenijo, stanji zmedenosti* ali *Parkinsonovo boleznijo* je treba z zdravilom Baklofen Sintetica zdraviti previdno in potrebujejo strog nadzor, če je bilo pri njih po peroralni uporabi baklofena opaženo poslabšanje teh bolezni.

Med zdravljenjem z zdravilom Baklofen Sintetica je treba bolnike skrbno nadzirati glede dodatnih dejavnikov tveganja za samomor. Bolnike (in tiste, ki zanje skrbijo) je treba opozoriti, naj bodo pozorni na morebitno klinično poslabšanje, samomorilno vedenje ali samomorilne misli ter na nenavadne spremembe vedenja; če se ti simptomi pojavijo, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč (glejte poglavje 4.8).

Še posebej je treba nadzirati bolnike z *epilepsijo*; tem bolnikom se namreč lahko občasno pojavijo epileptični napadi v primeru prevelikega odmerjanja zdravila, prekinitve njegovega dajanja in celo med vzdrževalnim zdravljenjem s terapevtskimi odmerki zdravila Baklofen Sintetica.

Pri bolnikih, ki imajo v anamnezi *avtonomno disrefleksijo*, je treba zdravilo Baklofen Sintetica uporabljati previdno. Nociceptivna stimulacija ali nenadna odtegnitev zdravila Baklofen Sintetica lahko sproži takšne epizode.

Enaka previdnost je potrebna pri bolnikih z *možganskožilno ali dihalno insuficienco*, ker lahko baklofen takšna stanja poslabša.

Verjetno zdravilo Baklofen Sintetica ne bo vplivalo na *osnovne bolezni, nepovezane z osrednjim živčevjem*, saj je sistemska biološka uporabnost zdravila po intratekalni uporabi občutno manjša kot po peroralni uporabi.

Na podlagi opažanj med **peroralnim** zdravljenjem z baklofenom je priporočljiva previdnost v naslednjih primerih: razjede na dvanajstniku želodca, obstoječa hipertenzija sfinktra, ledvična okvara

Pri baklofenu, prejetem peroralno so zabeležili redke primere povišanih vrednosti SGOT- *serum glutamate oxaloacetate transaminaze* (AST), alkalne fosfataze in ravni glukoze v krvi.

Previdnostni ukrepi pri pediatričnih bolnikih

Otroci morajo imeti zadostno telesno maso, da jim je mogoče namestiti implantabilno črpalko za kronično infundiranje. Intratekalno dajanje baklofena pediatričnim bolnikom smejo predpisati le zdravniki specialisti, ki imajo potrebno znanje in izkušnje. Kliničnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporabe zdravila Baklofen Sintetica pri otrocih, mlajših od 4 let, je zelo malo.

Transkutana vstavitev katetra med vsaditvijo črpalke in prisotnost PEG-sonde povečata pojavnost okužb pri otrocih.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic so po peroralni uporabi baklofena opažali resne nevrološke neželene učinke, zato je treba zdravilo Baklofen Sintetica pri bolnikih z okvaro ledvic uporabljati zelo previdno. Odmerek bo morda treba zmanjšati, da se upošteva klinično stanje ali raven zmanjšane ledvičnega očistka.

Starejši bolniki

Precej bolnikov, starejših od 65 let, je v kliničnih študijah prejelo intratekalno baklofen brez kakršnih koli specifičnih težav. Pri starejših bolnikih obstaja med uporabo baklofena za peroralno uporabo večja verjetnost za neželene učinke; to morda velja tudi pri uporabi zdravila Baklofen Sintetica. Toda, ker je določanje optimalnega odmerka individualizirano, je malo verjetno, da bi zdravljenje pri starejših bolnikih povzročalo kakšne specifične težave.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na ml, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Prekinitve zdravljenja

Nenadna prekinitiv intratekalnega dajanja baklofena zaradi kakršnega koli razloga, ki se pokaže s povečanjem spastičnosti, srbenjem, parestezijami in hipotenzijo, je povzročila posledice, vključno s hiperaktivnim stanjem s hitrimi, neovladanimi spazmi, hipertermijo in simptomi, ki se ujemajo z malignim nevroleptičnim sindromom (MNS), npr. duševna zmedenost in togost mišic. V redkih primerih je to napredovalo v epileptične napade/*status epilepticus*, rabdomiolizo, koagulopatijo, odpovedi več organov in smrt. Pri vseh bolnikih, zdravljenih z baklofenom za intratekalno uporabo, obstaja tveganje za odtegnitev. Nekatere klinične značilnosti, povezane z odtegnitvijo baklofena za intratekalno uporabo, so lahko podobne avtonomni disrefleksiji, okužbi (sepsi), maligni hipertermiji, malignemu nevroleptičnemu sindromu (MNS) ali drugim motnjam, povezanim s hipermetaboličnim stanjem ali obširno rabdomiolizo.

Bolnike in njihove negovalce je treba opozoriti na pomen rednega upoštevanja urnika obiskov za polnitev rezervoarja ter jih seznaniti z znaki in simptomi odtegnitve baklofena, še posebej na tiste, ki se pojavijo zgodaj med razvojem odtegnitvenega sindroma (npr. priapizem).

V večini primerov so se odtegnitveni simptomi pojavili v nekaj urah po prenehanju intratekalnega dovajanja baklofena. Med pogostimi razlogi za nenadno prenehanje intratekalnega dovajanja baklofena so nepravilno delovanje katetra (zlasti njegov odklop), premajhna količina raztopine v rezervoarju črpalke in izpraznjena baterija črpalke; v nekaterih primerih pa je to zakrivila ali je k temu pripomogla človeška napaka. Za preprečevanje nenadne prekinitve intratekalnega dovajanja baklofena je treba posebno pozornost nameniti programiranju in nadzoru sistema za infundiranje, urniku in postopku polnjenj rezervoarja in alarmom črpalke.

Predlagano zdravljenje za odtegnitev intratekalnega dovajanja zdravila Baklofen Sintetica je ponovna vzpostavitev dovajanja v enakem ali skoraj enakem odmerku kot pred prekinitvijo zdravljenja. Če pa je obnovitev intratekalnega dovajanja zapoznala, lahko zdravljenje z GABA-ergičnimi agonisti, npr. z baklofenom za peroralno ali enteralno uporabo, ali benzodiazepini za peroralno, enteralno ali intravensko uporabo, prepreči potencialno smrtno posledice. Za ustavitev napredovanja odtegnitve baklofena za intratekalno uporabo se ne sme zanašati na uporabo samega baklofena za peroralno ali enteralno uporabo.

Izjemno pomembno je strogo upoštevanje izdelovalčevih navodil za vsaditev in programiranje črpalke in/ali ponovno polnjenje rezervoarja.

Skolioza

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Baklofen Sintetica, so poročali o pojavu skolioze ali poslabšanju že obstoječe skolioze. Med zdravljenjem z zdravilom Baklofen Sintetica je treba bolnike nadzirati glede znakov skolioze.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba **peroralnega** baklofena ter levodope/zaviralca dopa-dekarboksilaze (DDC) je povečala tveganje za neželene učinke, na primer za vidne halucinacije, zmedenost, glavobol in navzeo. Poročali so tudi o poslabšanju parkinsonskih simptomov. Zato je treba zdravilo Baklofen Sintetica pri bolnikih, ki prejemajo zdravljenje z levodopo/zaviralcem DDC, uporabljati previdno.

Izkušnje, ki so na voljo, niso dovolj sistematične za predvidevanje, kakšna bi bila specifična medsebojna delovanja zdravila Baklofen Sintetica z drugimi zdravili.

Če je le mogoče, je treba opustiti vse sočasne spazmolitike za peroralno uporabo, da bi preprečili preveliko odmerjanje oziroma neželena medsebojna delovanja; takšna zdravila naj bi po možnosti opustili pred začetkom infundiranja zdravila Baklofen Sintetica in pod natančnim zdravniškim nadzorom.

Vendar pa se je treba med kroničnim zdravljenjem z zdravilom Baklofen Sintetica izogibati vsakemu nenadnemu zmanjšanju ali prenehanju uporabe sočasnih spazmolitikov.

Kombinacija morfina in baklofena za intratekalno uporabo je pri enem bolniku povzročila hipotenzijo. Med sočasno uporabo zdravila ni mogoče izključiti možnosti za dispnejo ali druge simptome, povezane z osrednjim živčevjem.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili po intratekalni poti je bila preizkušena v omejenem obsegu in o varnosti takšnih kombinacij je malo znanega.

Zaviralni učinek alkohola in drugih snovi na osrednje živčevje je lahko aditiven učinku zdravila Baklofen Sintetica.

Sočasno zdravljenje z baklofenom za peroralno uporabo in tricikličnimi antidepresivi lahko poveča učinek baklofena in povzroči izrazito mišično hipotonijo. Previdnost je potrebna v primeru uporabe zdravila Baklofen Sintetica v tovrstnih kombinacijah.

Sočasna uporaba baklofena za peroralno uporabo in antihipertenzivov lahko poveča vsako znižanje krvnega tlaka, zato je lahko potrebno nadzorovanje krvnega tlaka in prilagoditev odmerka antihipertenzivov.

Sočasna uporaba intratekalno uporabljenega baklofena in splošnih anestetikov (npr. fentanila, propofola) lahko poveča tveganje za srčne motnje in konvulzije. Zato je v primeru dajanja anestetikov bolnikom, ki intratekalno prejemajo zdravilo Baklofen Sintetica, potrebna previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ustreznih in dovolj kontroliranih študij pri nosečnicah ni. Baklofen prehaja skozi placento. Zdravila Baklofen Sintetica se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen, če možne koristi odtehtajo možno tveganje za plod. Študije na živalih so pokazale teratogenost peroralno uporabljanega baklofena (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se lahko v materinem mleku doječih mater, zdravljenih z zdravilom Baklofen Sintetica, pojavi merljiva količina zdravila. Med peroralno uporabo terapevtskih odmerkov učinkovina prehaja v materino mleko, vendar v tako majhni količini, da se pri otroku verjetno ne pojavijo neželeni učinki.

Plodnost

Palpatorno so ugotovili ciste jajčnikov pri približno 4 % bolnic z multiplo sklerozo, ki so do eno leto prejemale baklofen peroralno. Večinoma so te ciste izginile same od sebe, medtem ko so bolnice še naprej jemale zdravilo. Znano je, da se pri delu normalne populacije žensk ciste jajčnikov pojavijo spontano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli intratekalni baklofen, so poročali o depresivnih učinkih na osrednje živčevje (OŽ), npr. o zaspanosti ali sedaciji. Med drugimi opisanimi učinki so ataksija, halucinacije, diplopija in odtegnitveni simptomi. Bolnikom s temi neželenimi učinki je treba naročiti, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev.

4.8 Neželeni učinki

V številnih primerih vzročne povezanosti med opaženimi učinki in uporabo baklofena ni mogoče ugotoviti, saj je večina opisanih neželenih učinkov lahko povezana tudi z osnovno boleznijo. Kljub temu so nekateri pogosto zabeleženi učinki (zaspanost, omotica, glavobol, navzea, hipotenzija, hipotonija) verjetno povezani z zdravilom. Ti učinki so večinoma prehodni in se v pojavijo predvsem v testni fazi ali ob spremembah koncentracije.

Preglednica 1.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih MedDRA.

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti; znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti v skladu z naslednjo razvrstitvijo: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
Občasni	dehidracija
<i>Psihiatrične motnje</i>	
Pogosti	depresija, anksioznost, agitiranost
Občasni	samomorilno razmišljanje, poskus samomora (glejte poglavje 4.4), halucinacije, paranoja, evforično razpoloženje

Ni znano	disforija
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	zaspanost (zlasti v testni fazi)
Pogosti	konvulzije, sedacija, omotica/omotičnost, epileptični napadi (zlasti po nenadnem prenehanju dajanja zdravila), glavobol, parestezije, dizartrija, letargija, nespečnost, zmedenost/dezorientiranost
Občasni	ataksija, poslabšanje spomina, nistagmus
Konvulzije in glavobol se pogosteje pojavijo pri bolnikih s spastičnostjo možganskega izvora kot pri bolnikih s spastičnostjo spinalnega izvora.	
Očesne bolezni	
Pogosti	motnje akomodacije, zamegljen vid, diplopija
Srčne bolezni	
Občasni	bradikardija
Žilne bolezni	
Pogosti	hipotenzija
Občasni	hipertenzija, globoka venska tromboza, zardevanje, bledica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Pogosti	depresija dihanja, pljučnica, dispneja
Ni znano	bradipneja
Bolezni prebavil	
Pogosti	navzea/bruhanje, zaprtje, suha usta, driska, zmanjšan apetit, močnejše slinjenje
Občasni	ileus, disfagija, hipogevzija
Navzea in bruhanje se pogosteje pojavita pri bolnikih s spastičnostjo možganskega izvora kot pri bolnikih s spastičnostjo spinalnega izvora.	
Bolezni kože in podkožja	
Pogosti	urtikarija, srbenje, edem obraza ali periferni edemi
Občasni	alopecija, hiperhidroza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti	mišična hipotonija (zlasti v testni fazi – prehodni učinek)
Pogosti	mišična hipertoničnost
Neznana pogostnost	skolioza (glejte poglavje 4.4)
Bolezni sečil	
Pogosti	inkontinenca urina, zastajanje urina
Zastajanje urina se pogosteje pojavi pri bolnikih s spastičnostjo možganskega izvora kot pri bolnikih s spastičnostjo spinalnega izvora.	
Motnje reprodukcije in dojk	
Pogosti	spolna disfunkcija (Intratekalna uporaba zdravila Baklofen Sintetica lahko prizadene erekcijo in ejakulacijo. Ta učinek je po prenehanju uporabe zdravila Baklofen Sintetica po navadi reverzibilen.)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogosti	astenija, zvišana telesna temperatura, bolečina, mrzlica
Občasni	hipotermija
Redki	odtegnitveni simptomi, ki so lahko smrtno nevarni, zaradi nenadne prekinitve dovajanja zdravila (glejte "Prekinitve zdravljenja")

Neželjeni učinki zaradi sistema za dajanje zdravila (npr. vnetna masa na konici vstavljenega katetra, dislokacija katetra, lokalna okužba, meningitis, preveliko odmerjanje zaradi nepravilnega ravnanja s sistemom) tukaj niso navedeni.

V presejalnem preskušanju je prisotnost PEG-sonde povečala pojavnost globokih okužb pri otrocih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Bolnike je treba med celotnim zdravljenjem skrbno kontrolirati glede znakov in simptomov prevelikega odmerjanja, še zlasti med začetno testno fazo, pa tudi po ponovnem začetku dajanja zdravila Baklofen Sintetica po kratki prekinitvi.

Znaki prevelikega odmerjanja se lahko pojavijo nenadoma ali postopoma.

Simptomi prevelikega odmerjanja: prekomerna mišična hipotonija, zaspanost, omotičnost, omotica, sedacija, epileptični napadi, izguba zavesti, ptializem, hipotermija, navzea in bruhanje.

V primeru velikega prevelikega odmerjanja se lahko pojavijo depresija dihanja, apneja in koma.

Resno preveliko odmerjanje se na primer lahko pojavi, če vsebina katetra pomotoma pride v intratekalni prostor med preverjanjem položaja/prehodnosti katetra. Napake v programiranju, pretirano hitra povečanja odmerka in sočasno zdravljenje z baklofenom za peroralno uporabo so drugi možni vzroki prevelikega odmerjanja. Raziskati je treba tudi nepravilno delovanje črpalke.

Zdravljenje

Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje zdravila Baklofen Sintetica ni. Ponavadi uporabljeni ukrepi so:

- 1) Čimprejšnja odstranitev vsega preostalega baklofena iz črpalke.
- 2) Intubiranje bolnika z depresijo dihanja, če je treba, dokler se zdravilo ne odstrani.

Nekatera poročila kažejo, da lahko fizostigmin odpravi učinke na osrednje živčevje, zlasti zaspanost in depresijo dihanja.

Vendar je pri intravenskem injiciranju fizostigmina potrebna previdnost, ker lahko povzroči epileptične napade, bradikardijo in motnje srčnega prevajanja. Izvesti je mogoče preizkus z 1 mg do 2 mg fizostigmina intravensko v 5 do 10 minutah. Med tem časom je treba bolnika strogo nadzirati. Ponovne 1-mg odmerke je mogoče dati v presledkih od 30 do 60 minut, da bi ohranili ustrezno ventilacijo in budnost, če se bolnik odzove ugodno.

Fizostigmin je lahko neučinkovit v primerih masivnega prevelikega odmerjanja in bolnik lahko potrebuje priključitev na umetno ventilacijo.

Če lumbalna punkcija ni kontraindicirana, pride v zgodnjem obdobju intoksikacije v poštev odvzem od 30 do 40 ml CST za zmanjšanje koncentracije baklofena v CST.

Vzdrževanje delovanja srca in ožilja. Med epileptičnimi napadi: previdno intravensko injiciranje diazepama.

Fizostigmin je priporočljiv le v primeru hude toksičnosti, neodzivne na podporne ukrepe.

Otrokom je mogoče dati odmerek 0,02 mg/kg fizostigmina intravensko s hitrostjo, ki ne presega 0,5 mg na minuto. Ta odmerek je mogoče ponavljati v presledkih od 5 do 10 minutnih intervalih, dokler ni dosežen terapevtski učinek oz. dokler ni uporabljen skupni odmerek 2 mg.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: mišični relaksanti, druge centralno delujoče učinkovine
Oznaka ATC: M03B X01

Mehanizem delovanja

Baklofen s stimulacijo receptorjev GABA_B upočasni mono- in polisinaptičen refleksni prenos v hrbtnem mozgu.

Farmakodinamični učinki

Kemična zgradba baklofena je podobna zgradbi gama-aminomaslene kisline (GABA), ki je nevrottransmitterski zaviralec.

Baklofen ne spremeni živčnomišičnega prenosa. Baklofen deluje antinocieptivno. Pri nevroloških boleznih, ki jih spremljajo spazmi skeletnih mišic, se lastnosti baklofena kažejo tako z učinkom na refleksno krčenje mišic kot z izrazitim zmanjšanjem intenzivnosti bolečih spazmov in klonusa.

Klinična učinkovitost in varnost

Baklofen izboljša gibljivost bolnikov, jim omogoča večjo avtonomijo in olajša fizioterapijo.

Baklofen na splošno zavira osrednje živčevje in povzroči sedacijo, zaspanost ter depresijo dihanja in srčno-žilnega sistema.

Dokazano je tudi, da ima baklofen pri moških od odmerka odvisen učinek na erektilno funkcijo prek stimulacije receptorjev GABA_B (glejte poglavje 4.8.).

Zdravilo Baklofen Sintetica je mogoče obravnavati kot nadomestilo destruktivnim nevrokirurškim posegom. Baklofen, uveden neposredno v intratekalni prostor, omogoča zdravljenje spastičnosti z odmerki, ki so vsaj 400- do 1000-krat manjši, kot bi bili pri peroralni uporabi.

Intratekalni bolus

Zdravilo po navadi začne delovati pol ure do eno uro po uporabi enkratnega intratekalnega odmerka. Največji spazmolitični učinek se pokaže približno 4 ure po odmerku in njegovo delovanje traja od 4 do 8 ur. Začetek delovanja, največji odziv in trajanje učinka se lahko od bolnika do bolnika razlikujejo, odvisno od odmerka, izrazitosti simptomov ter načina in hitrosti dajanja zdravila.

Stalna infuzija

Učinek delovanja baklofena proti spazmom se začne od 6 do 8 ur po uvedbi stalnega infundiranja in doseže vrh v 24 do 48 urah.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri razlagi naslednjih kinetičnih parametrov je treba upoštevati intratekalni način dajanja zdravila in zmanjšano hitrost kroženja cerebrospinalne tekočine (CST).

Absorpcija

Neposredno infundiranje v cerebrospinalno tekočino prepreči absorpcijske vplive in omogoča, da se učinkovina veže na receptorska mesta v dorzalnem rogu hrbtne mozga.

Porazdelitev

Po enkratni intratekalni bolusni injekciji/kratkotrajni infuziji je na podlagi koncentracije v CST izračunani volumen porazdelitve od 22 ml do 157 ml. Dnevni odmerki od 50 mikrogramov do 1200 mikrogramov dosežejo med uporabo v stalni intratekalni infuziji v stanju dinamičnega ravnovesja v CST koncentracijo baklofena od 130 nanogramov/ml do 1240 nanogramov/ml. Glede na razpolovni čas, izmerjen v CST, je koncentracija v CST v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena v 1 do 2 dneh. Med intratekalno infuzijo koncentracija v plazmi ne preseže 5 nanogramov /ml; to potrjuje, da je prehajanje baklofena skozi krvno-možgansko pregrado počasno.

Izločanje

Po enkratni intratekalni bolusni injekciji/kratkotrajni infuziji od 50 mikrogramov do 136 mikrogramov baklofena je razpolovni čas izločanja iz CST od 1 do 5 ur. Razpolovni čas izločanja baklofena iz CST v stanju dinamičnega ravnovesja ni ugotovljen.

Povprečni očistek iz CST je približno 30 ml/uro tako po enkratni bolusni injekciji kot med stalnim infundiranjem v ledveni subarahnoidalni prostor z uporabo implantibilne črpalke.

Med stalno intratekalno infuzijo se potem, ko je doseženo stanje dinamičnega ravnovesja, med lumbalno CST in subarahnoidalno cisternalno CST ustvari gradient od 1,8:1 do 8,7:1 (povprečje: 4:1). To je klinično pomembno, ker je mogoče spastičnost spodnjih udov učinkovito zdraviti, ne da bi močno vplivali na zgornje ude, in ker je manj neželenih učinkov na osrednje živčevje kot posledice delovanja zdravila na možganske centre.

Posebne populacije bolnikov

Starejši bolniki

Farmakokinetičnih podatkov po uporabi zdravila Baklofen Sintetica pri starejših bolnikih ni. Podatki kažejo, da je pri starejših bolnikih odstranjevanje baklofena po uporabi enkratnega peroralnega odmerka počasnejše, sistemska izpostavljenost pa je podobna kot pri mladih odraslih. Toda ekstrapolacija teh rezultatov na zdravljenje z več odmerki ne kaže pomembne razlike v farmakokinetiki med mlajšimi odraslimi in starejšimi bolniki.

Pediatrična populacija

Pediatrični bolniki (starih od 8 do 18 let), ki so jim kronično infundirali intratekalni baklofen v odmerkih od 77 do 400 mikrogramov na dan so imeli koncentracijo v plazmi 10 nanogramov/ml ali pod to vrednostjo.

Okvara jeter

Farmakokinetičnih podatkov po uporabi zdravila Baklofen Sintetica pri bolnikih z okvaro jeter ni. Ker pa jetra nimajo pomembne vloge pri odstranjevanju baklofena, je malo verjetno, da bi se njegova farmakokinetika pri bolnikih z okvaro jeter klinično pomembno spremenila.

Okvara ledvic

Farmakokinetičnih podatkov po uporabi zdravila Baklofen Sintetica pri bolnikih z okvaro ledvic ni. Ker se baklofen v glavnem izloča nespremenjen skozi ledvice, pri bolnikih z okvaro ledvic ni mogoče izključiti kopičenja nespremenjenega zdravila.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

2-letna študija peroralne uporabe pri podganah je pokazala, da baklofen ni kancerogen. Ta študija je pokazala od odmerka odvisno povečanje pojavnosti cist jajčnikov in manj izrazito povečanje pojavnosti hipertrofije nadledvičnih žlez in/ali krvavitve v njih. Klinični pomen teh izsledkov ni znan. Testiranje mutagenosti *in vivo* in *in vitro* ni pokazalo mutagenega učinka.

Peroralna uporaba velikih odmerkov baklofena poveča pojavnost omfalokel (ventralnih hernij) pri plodovih podgan. Pri miših niso ugotovili teratogenih učinkov.

Opazali so večjo pojavnost nepopolne sternebralne osifikacije pri plodovih podgan, ki so dobile velike odmerke baklofena peroralno. Veliki odmerki peroralno danega baklofena so povečali tudi pojavnost nezakostenelih falangealnih jeder prednjih in zadnjih okončin pri plodovih kuncev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Glukoza ni kompatibilna z baklofenom, ker med tema snovema pride do kemične reakcije.

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte v hladilniku in ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Baklofen Sintetica 2 mg/ml raztopina za infundiranje (10 mg/5 ml)

5-ml ampule iz prozornega, brezbarvnega stekla tipa I s prelomno zarezo in obrobo vijoličaste barve.

Škatla s 1, 5 in 10 ampulami, ki vsebujejo po 5 ml raztopine.

Baklofen Sintetica 2 mg/ml raztopina za infundiranje (10 mg/5 ml)

5-ml ampule iz prozornega, brezbarvnega stekla tipa I s prelomno zarezo in obrobo vijoličaste barve pakirane v sterilni plastični pretisni omot.

Škatla s 5 in 10 ampulami, ki vsebujejo po 5 ml raztopine.

Baklofen Sintetica 2 mg/ml raztopina za infundiranje (40 mg/20 ml)

20-ml ampule iz prozornega, brezbarvnega stekla tipa I s prelomno zarezo in obrobo zelene barve.

Škatla z 1 ampulo, ki vsebuje 20 ml raztopine.

Baklofen Sintetica 2 mg/ml raztopina za infundiranje (40 mg/20 ml)

20-ml ampule iz prozornega, brezbarvnega stekla tipa I s prelomno zarezo in obrobo zelene barve pakirane v sterilni plastični pretisni omot.

Škatla z 1 ampulo, ki vsebuje 20 ml raztopine.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vso preostalo vsebino zdravila je treba zavreči.

Navodila za pripravo/ravnanje z zdravilom

Zdravilo Baklofen Sintetica je namenjeno za intratekalno injiciranje in stalno infundiranje ter se daje v skladu z navodili (specifikacijami), priloženimi vsakemu sistemu za infundiranje.

Baklofen Sintetica 2 mg/ml raztopina za infundiranje (10 mg/5 ml):

Da boste odprli pakiranje zdravila Baklofen Sintetica, pakiranje primite z obema rokama in obrnite robove narazen, dokler se ne odpre. (Uporablja se samo za embalažo brez pretisnih omotov)

Stabilnost

Baklofen za intratekalno uporabo je v implantibilnih črpalkah, certificiranih v EU, stabilen 180 dni.

Če je le mogoče, je treba zdravila za parenteralno uporabo pred uporabo preveriti glede prisotnosti delcev in morebitnih sprememb barve.

Posebna navodila za dajanje zdravila

Natančna koncentracija, ki jo je treba izbrati, je odvisna od potrebnega celotnega dnevnega odmerka in tudi od najmanjše hitrosti infundiranja uporabljene črpalke. Za vsa specifična priporočila glejte izdelovalčeva navodila za uporabo.

Redčenje

JAZMP-IB/037G-9.4.2021

Če želi uporabnik dobiti druge koncentracije kot 50 mikrogramov, 500 mikrogramov ali 2000 mikrogramov/ml, mora zdravilo Baklofen Sintetica v aseptičnih pogojih razredčiti s sterilno raztopino natrijevega klorida za injiciranje brez konzervansov.

Sistemi za dajanje zdravila

Za dolgotrajno intratekalno dajanje baklofena so uporabljali več sistemov. Med temi velja omeniti črpalke, certificirane v EU: to so implantibilni sistemi, opremljeni z rezervoarjem za ponovno polnjenje, ki se jih – v lokalni ali splošni anesteziji – vsadi pod kožo oz. v žep, večinoma v trebušni steni. Ti sistemi se povežejo z intratekalnim katetrom, ki je skozi podkožje speljan v subarahnoidni prostor.

Pred uporabo teh sistemov mora uporabnik zagotoviti, da tehnične specifikacije ter kemična stabilnost baklofena v rezervoarju izpolnjujejo pogoje, zahtevane za intratekalno dajanje baklofena.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Münster
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02474/004-007,009-011

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. 7. 2018

Datum zadnjega podaljšanja: 14.12.2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9. 4. 2021