

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Baklofen Sintetica Intratekalni 0,05 mg/ml otopina za injekciju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Baklofen Sintetica Intratekalni 0,05 mg/ml otopina za injekciju*

1 ml otopine za injekciju sadržava 0,05 mg (50 mikrograma) baklofena, 3,5 mg natrija.

1 ampula sadržava 0,05 mg (50 mikrograma) baklofena, 3,5 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra i bezbojna otopina u ampulama.

pH otopine iznosi između 5,5 i 6,8.

Osmolarnost otopine iznosi između 270 – 300 mOsm/kg.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Baklofen Sintetica Intratekalni indiciran je u bolesnika s teškom kroničnom spastičnošću koja je posljedica traume, multiple skleroze ili drugih poremećaja kralježnične moždine koji ne reagiraju na baklofen kada se uzima peroralno ili na druge antispastičke lijekove koji se uzimaju peroralno i/ili u bolesnika koji imaju neprihvatljive nuspojave pri primjeni učinkovitih peroralnih doza.

Baklofen Sintetica Intratekalni učinkovit je u odraslih bolesnika s teškom kroničnom spastičnošću cerebralnog porijekla koja je posljedica npr. cerebralne paralize, traume mozga ili cerebrovaskularnog inzulta, no kliničko iskustvo je ograničeno.

Pedijatrijska populacija

Baklofen Sintetica Intratekalni indiciran je u bolesnika u dobi od 4 do 18 godina s teškom kroničnom spastičnošću cerebralnog ili spinalnog porijekla (povezanom s ozljedom, multiplom sklerozom ili drugim bolestima kralježnične moždine) koji ne reagiraju na antispastičke lijekove koji se uzimaju peroralno (uključujući baklofen kada se uzima peroralno) i/ili koji imaju neprihvatljive nuspojave pri primjeni učinkovitih peroralnih doza.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Baklofen Sintetica Intratekalni namijenjen je za primjenu u obliku jednokratnih bolusnih testnih doza (spinalnim kateterom ili lumbalnom punkcijom) i za dugotrajnu primjenu s pomoću implatabilnih pumpi primjerenih za kontinuiranu primjenu lijeka Baklofen Sintetica Intratekalni u intratekalni prostor (pumpe s certifikacijom EU-a). Kako bi se uspostavio raspored uzimanja optimalne doze, svaki bolesnik prolazi početnu fazu probira s intratekalnim bolusom, nakon čega slijedi vrlo pažljiva titracija pojedinačne doze prije nego se uspostavi terapija održavanja. Intratekalnu primjenu lijeka Baklofen Sintetica Intratekalni putem implantiranog sustava isporuke lijeka trebaju obavljati isključivo liječnici koji imaju potrebno znanje i iskustvo. Detaljne upute za implantaciju, programiranje i/ili nadopunjavanje implatabilne pumpe koje navode proizvođači pumpi moraju se strogo poštovati.

Djelotvornost baklofena u slučaju intratekalne primjene utvrđena je kontroliranim randomiziranim ispitivanjima s EU certificiranim pumpama. Radi se o implantabilnom sustavu isporuke lijeka pri čemu se punjivi spremnik ugrađuje ispod kože, najčešće u abdominalni zid. Taj je sustav povezan s intratekalnim kateterom koji supkutano prolazi u subarahnoidalni prostor.

## Doziranje

### *Testna faza*

Prije primjene baklofena u obliku kontinuirane intratekalne infuzije bolesnici moraju pokazati pozitivan odgovor na intratekalnu primjenu testne doze tijekom početne testne faze. Obično se bolusna testna doza primjenjuje lumbalnom punkcijom ili intratekalnim kateterom kako bi se izazvao odgovor. Prije faze probira u bolesnika ne smije biti prisutna infekcija jer prisustvo sustavne infekcije može utjecati na preciznu procjenu odgovora. Početna doza obično iznosi 25 ili 50 mikrograma, a obično se povećava u koracima od 25 mikrograma u intervalima od najmanje 24 sata sve dok se ne postigne odgovor u trajanju od približno 4 do 8 sati. Doza se injektira u trajanju od najmanje jedne minute primjenom tehnike barbotáže.

Za tu testnu fazu dostupne su ampule s niskom dozom (0,05 mg/ml, što odgovara 50 mikrograma/ml).

Kod ubrizgavanja prve doze u blizini treba biti dostupna oprema za oživljavanje.

Smatra se da bolesnici pozitivno odgovaraju na lijek ako je primjetno značajno smanjenje mišićnog tonusa i/ili učestalosti i/ili težine spazama.

Varijabilnost s obzirom na osjetljivost na intratekalni baklofen je visoka. Znakovi teškog predoziranja (kome) zabilježeni su u jedne odrasle osobe nakon primjene jednokratne testne doze od 25 mikrograma.

*Bolesnici koji ne pokazuju odgovor nakon primjene testne doze od 100 mikrograma ne smiju dobivati dodatne doze i nisu podobni za kontinuirane intratekalne infuzije.* U toj je fazi ključno praćenje respiratorne i srčane funkcije, osobito u bolesnika s kardiopulmonalnim bolestima ili slabošću respiratornih mišića ili u bolesnika koji se liječe pripravcima benzodiazepinskog tipa ili opijatima, kod kojih postoji povećani rizik od respiratornih depresija.

### *Faza titracije*

Nakon što se primjenom testnih doza utvrdi pozitivan odgovor bolesnika na Baklofen Sintetica Intratekalni, uvodi se intratekalna infuzija uporabom odgovarajućeg sustava isporuke lijeka. Infekcija može povećati rizik od kirurških komplikacija i otežati pokušaje prilagođavanja doze.

Nakon implantacije početna ukupna dnevna doza određuje se udvostručavanjem doze koja je rezultirala pozitivnim učinkom u testnoj fazi i njezinom primjenom u razdoblju od 24 sata osim u slučajevima kada je učinak bolusne doze trajao više od 12 sati. U tom slučaju početna dnevna doza treba biti slična dozi iz testne faze i treba se primijeniti u razdoblju od 24 sata. Doza se ne smije povećavati tijekom prva 24 sata. Nakon prva 24 sata doza se postupno prilagođava na dnevnoj osnovi kako bi se postigao željeni učinak. Kako ne bi došlo do predoziranja, povećanja ne smiju premašivati 10-30 %. Bolesnici sa spastičnošću cerebralnog porijekla: Nakon prva 24 sata doza se postupno prilagođava na dnevnoj osnovi kako bi se postigao željeni učinak. Kako ne bi došlo do predoziranja, povećanja ne smiju premašivati 5-15 %.

Ako se upotrebljava programabilna pumpa, doza se povećava isključivo jednom svaka 24 sata. U slučaju neprogramabilne pumpe pričvršćene na kateter duljine 76 cm s brzinom isporuke lijeka od 1 ml dnevno odgovor se procjenjuje u intervalima od 48 sati. Ako se usprkos značajnom povećanju dnevne doze ne bilježi klinički učinak, treba provjeriti rad pumpe i propusnost katetera.

Iskustvo s dozama koje premašuju 1000 mikrograma dnevno je ograničeno.

Tijekom testne faze i razdoblja titracije nakon implantacije, bolesnike treba pažljivo pratiti u ustanovi sa svom potrebnom opremom i osobljem. Oprema za oživljavanje mora biti pripremljena i u neposrednoj blizini u slučaju reakcije koja ugrožava život ili pojave vrlo ozbiljnih nuspojava. Kako bi se ograničili rizici u perioperativnoj fazi, pumpa se smije implantirati isključivo u ustanovama u kojima radi iskusno osoblje.

### *Terapija održavanja*

Klinički je cilj održavanje što je moguće normalnijeg mišićnog tonusa i smanjenje učestalosti i težine spazama bez uzrokovanja nepodnošljivih nuspojava. Treba primjenjivati najnižu dozu koja daje odgovarajući odgovor. Zbog slabljenja odgovora na liječenje ili zbog napredovanja bolesti bolesnicima na kroničnom liječenju postupno su potrebne sve veće doze kako bi se održavao optimalan dugotrajni odgovor. U većini

slučajeva doza se ustali nakon 1,5 do 2 godine liječenja. Poželjno je zadržavanje dijela spastičnosti kako se kod bolesnika ne bi pojavio osjećaj „paralize”. Osim toga, određena razina mišićnog tonusa i povremeni spazmi mogu pomoći u održavanju cirkulatorne funkcije i eventualno spriječiti nastanak duboke venske tromboze.

Kako bi se zadržala odgovarajuća kontrola simptoma, dnevna se doza može postupno povećati za 10-30 % prilagodbom protoka pumpe i/ili koncentracije lijeka Baklofen Sintetica Intratekalni u spremniku.

Dnevna doza može se i smanjiti za 10-20 % ako se u bolesnika pojave nuspojave.

Ako je naglo potrebno znatno povećanje doze, to može upućivati na komplikacije povezane s kateterom (iskrivljen ili pomaknut) ili kvar na pumpi.

U slučaju dugotrajne terapije održavanja primjenom kontinuirane infuzije doza intratekalnog baklofena iznosi između 10 i 1200 mikrograma dnevno, a kod većine bolesnika odgovarajući se odgovor postiže pri 300-800 mikrograma dnevno.

Približno 5 % bolesnika koji dugotrajno primaju lijek postane rezistentno na povećanje doze. Uzrok tome može biti neučinkovitost liječenja. Budući da je iskustvo nedostatno, nije moguće navesti preporuke u slučaju neučinkovitosti terapije. No ta se pojava u nekim slučajevima liječila u bolnici pauzom u uzimanju lijekova koja se sastoji od postupnog smanjenja intratekalnog baklofena u trajanju od 2 do 4 tjedna i prelaska na druge metode terapije za spastičnost (npr. intratekalni morfinsulfat bez konzervansa). Nakon tog se razdoblja može ponovno pojaviti osjetljivost na intratekalni baklofen. Liječenje se tada treba nastaviti primjenom početne doze kontinuirane infuzije, nakon čega slijedi faza titracije kako ne bi došlo do predoziranja.

Pri prelasku s intratekalnog baklofena na morfij i obrnuto treba postupati oprezno (vidjeti „Interakcije”).

Redovito kliničko praćenje potrebno je kako bi se procijenila doza koja je bolesniku potrebna, provjerio ispravan rad sustava isporuke lijeka i zabilježile eventualne nuspojave ili prisustvo infekcije.

#### *Trajna obustava liječenja.*

Osim u hitnim slučajevima povezanim s predoziranjem, liječenje treba obustavljati postupno uz uzastopno smanjenje doze. Liječenje lijekom Baklofen Sintetica Intratekalni ne smije se naglo prekinuti (vidjeti dio „Posebna upozorenja i mjere opreza”).

#### *Primjena: posebne specifikacije*

Lijek Baklofen Sintetica Intratekalni isporučuje se u ampulama od 10 mg/5 ml, 40 mg/20 ml i 10 mg/20 ml posebno namijenjenima za infuzijske pumpe.

Odabir točne koncentracije ovisi o potrebnoj ukupnoj dnevnoj dozi, kao i minimalnoj brzini infuzije pumpe. Specifične preporuke dostupne su u uputama proizvođača.

#### Način primjene

Lijek Baklofen Sintetica Intratekalni u većini se slučajeva primjenjuje u obliku kontinuirane infuzije odmah nakon implantacije. Nakon stabilizacije dnevne doze i funkcionalnih aspekata i pod uvjetom da pumpa ima tu opciju, može se uvesti kompleksniji način primjene koji omogućuje optimalnu kontrolu spastičnosti u različito doba dana. Primjerice u bolesnika s povećanim brojem spazama tijekom noći možda će biti potrebno 20 %-tno povećanje brzine infuzije po satu. Takva se izmijenjena brzina infuzije mora programirati za približno 2 sata prije očekivanog kliničkog učinka.

Svaka ampula namijenjena je isključivo za jednokratnu uporabu. Nije dozvoljena ponovna sterilizacija.

Prije uporabe lijek treba vizualno pregledati. Upotrebljava se isključivo bistra otopina bez čestica.

#### *Upute za uporabu/upute za rukovanje.*

Baklofen Sintetica Intratekalni namijenjen je za intratekalne injekcije i kontinuirane infuzije i primjenjuje se u skladu sa specifikacijama pojedinog infuzijskog sustava.

**Za upute o razjedinjavanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.**

#### Posebne populacije

## *Pedijatrijska populacija*

### *Testna faza*

Početna testna doza koja se primjenjuje lumbalnom punkcijom u bolesnika od 4 do 18 godina iznosi 25-50 mikrograma dnevno ovisno o dobi i veličini djeteta. Bolesnici koji ne pokazuju odgovor mogu primiti povećanje doze od 25 mikrograma dnevno svaka 24 sata. Maksimalna doza probira u pedijatrijskih bolesnika ne smije premašiti 100 mikrograma dnevno. Sigurnosne mjere koje treba poduzeti jednake su kod odraslih i djece, molimo pogledajte gornji pododjeljak testna faza

### *Faza titracije*

Preporuke su jednake za odrasle i djecu, molimo pogledajte gornji pododjeljak faza titracije.

### *Terapija održavanja*

Za djecu u dobi od 4 do 18 godina sa spastičnošću cerebralnog i spinalnog porijekla početna doza održavanja u slučaju dugotrajne kontinuirane infuzije intratekalnog baklofena iznosi od 25 do 200 mikrograma dnevno (srednja doza: 100 mikrograma dnevno). Ukupna se dnevna doza obično povećava tijekom prve godine terapije pa je dozu održavanja potrebno prilagoditi na temelju pojedinačnog kliničkog odgovora. Iskustvo s dozama koje premašuju 1000 mikrograma dnevno je ograničeno.

Nije utvrđena sigurnost i djelotvornost intratekalnog baklofena u slučaju liječenja teške spastičnosti cerebralnog ili spinalnog porijekla u djece mlađe od 4 godine (vidjeti i dio 4.4).

### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Nisu provedena ispitivanja na bolesnicima s oštećenjem bubrežne funkcije koji primaju terapiju lijekom Baklofen Sintetika Intratekalni. Budući da se baklofen primarno izlučuje nepromijenjen putem bubrega, treba ga primjenjivati posebno oprezno u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije.

### *Oštećenje funkcije jetre*

Nisu provedena ispitivanja na bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre koji primaju terapiju lijekom Baklofen Sintetika Intratekalni. Nije potrebna prilagodba doze jer jetra nema značajnu ulogu u metabolizmu baklofena nakon intratekalne primjene lijeka Baklofen Sintetika Intratekalni. Stoga oštećenje funkcije jetre ne bi trebalo imati utjecaj na sustavnu izloženost lijeku.

### *Starija populacija*

Nekoliko bolesnika starijih od 65 godina primalo je lijek Baklofen Sintetika Intratekalni tijekom kliničkog ispitivanja i nisu pokazali povećani rizik u usporedbi s mlađim bolesnicima. Ne očekuju se problemi specifični za tu dobnu skupinu jer se doze pojedinačno titriraju.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Farmakorezistentna epilepsija.

Lijek se smije primjenjivati isključivo intratekalnim putem.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### *Postupak liječenja*

Pumpa se ugrađuje isključivo nakon detaljne procjene bolesnikova odgovora na intratekalne bolusne injekcije baklofena i/ili titracije doze. S obzirom na rizike povezane s početnom primjenom i prilagodbom doze intratekalnog baklofena (opće smanjenje funkcija središnjeg živčanog sustava, kardiovaskularni kolaps i/ili respiratorna depresija), ti se koraci provode isključivo pod liječničkim nadzorom u ustanovi koja ima svu potrebnu opremu i u skladu s uputama iz dijela „Doziranje i način primjene”. Oprema za oživljavanje mora biti pripremljena i u neposrednoj blizini u slučaju simptoma predoziranja opasnih po život. Liječnici moraju imati odgovarajuće iskustvo u području dugotrajnog liječenja primjenom intratekalnih infuzija.

### *Praćenje bolesnika*

Bolesnika treba pažljivo pratiti nakon kirurške implantacije pumpe, posebno tijekom početne faze uporabe pumpe i svaki put kada se prilagođavaju brzina isporuke lijeka i/ili koncentracija baklofena u spremniku, sve dok bolesnikov odgovor na infuziju ne postane prihvatljiv i stabiliziran unutar razumnih ograničenja.

Bolesnik, liječnik koji ga liječi i svi njegovatelji moraju biti dobro upoznati s rizicima takvog načina liječenja. Sve osobe koje sudjeluju u liječenju ili njezi bolesnika moraju biti detaljno informirane o simptomima poddoziranja i predoziranja, postupcima koji se primjenjuju u slučaju otrovanja i mjerama koje se poduzimaju kod kuće s obzirom na pumpu i mjesto implantacije.

Za bolesnike sa spastičnošću povezanom s ozljedom glave ne preporučuje se dugotrajna terapija intratekalnim baklofenom dok se simptomi spastičnosti ne stabiliziraju (tj. najmanje jednu godinu nakon ozljede).

#### *Testna faza*

Pažljivo praćenje respiratornih i kardiovaskularnih funkcija ključno je tijekom početne testne faze, osobito u bolesnika s kardiopulmonalnim bolestima ili slabošću respiratornih mišića i bolesnika koji istovremeno primaju lijekove iz skupine benzodiazepina ili opijata jer u tim slučajevima postoji povećani rizik od respiratorne depresije.

Prije započinjanja testne faze liječenja lijekom Baklofen Sintetika Intratekalni treba isključiti postojanje infekcije jer sustavna infekcija može rezultirati krivom procjenom bolesnikova odgovora na injekcije lijeka Baklofen Sintetika Intratekalni.

*Upalna masa na vrhu implantiranog katetera:* prijavljeni su slučajevi upalne mase na vrhu implantiranog katetera, što može rezultirati ozbiljnim neurološkim oštećenjima, uključujući paralizu. Iako su takvi slučajevi prijavljeni prilikom liječenja lijekom Baklofen Sintetika Intratekalni, nisu potvrđeni kontrastnim MR snimanjem ili histopatologijom. Najčešći simptomi povezani s upalnom masom su sljedeći: 1) smanjeni terapijski odgovor (pogoršanje spastičnosti, povratak spastičnosti nakon prethodne dobre kontrole, simptomi ustezanja, slab odgovor na povećanje doza ili česta i znatna povećanja doze), 2) bol, 3) neurološki deficit/poremećaj. Liječnici trebaju pažljivo pratiti bolesnike koji primaju intraspinalnu terapiju kako bi primijetili eventualne nove neurološke znakove ili simptome. Liječnici trebaju primijeniti svoju stručnu prosudbu pri određivanju optimalnog načina praćenja prilagođenog bolesnikovim medicinskim potrebama kako bi identificirali prodromalne znakove i simptome upalnih masa, osobito ako se primjenjuju magistralni pripravci ili smjese koje uključuju opioide. U bolesnika s novim neurološkim znakovima ili simptomima koji ukazuju na upalnu masu može se zatražiti neurokirurška konzultacija jer su mnogi simptomi upalne mase slični simptomima bolesti od kojih boluju bolesnici s teškom spastičnošću. U nekim se slučajevima snimanjem može potvrditi ili isključiti dijagnoza upalne mase

#### *Implantacija pumpe*

Prije implantacije pumpe u bolesnika ne smije biti prisutna infekcija jer se u tom slučaju povećava rizik od postoperativnih komplikacija. Isto tako, sustavna infekcija može otežati prilagodbu doze. Prekid u isporuci lijeka također može biti izazvan lokalnom infekcijom ili pogrešnim postavljanjem katetera, što može dovesti do naglog ustezanja od liječenja lijekom Baklofen Sintetika Intratekalni i pripadajućih simptoma (vidjeti „Privremeni prekid liječenja”).

#### *Punjenje spremnika*

Taj postupak obavlja obučeno i u potpunosti kvalificirano osoblje u skladu s uputama proizvođača. Razmake između svakog ponovnog punjenja treba pažljivo izračunati kako bi se izbjeglo pražnjenje spremnika koje bi dovelo do ozbiljnog povrata spastičnosti ili simptoma ustezanja od liječenja lijekom Baklofen Sintetika Intratekalni koji mogu biti opasni po život (vidjeti „Privremeni prekid liječenja”). Punjenje se obavlja u strogo aseptičkim uvjetima kako bi se spriječila kontaminacija mikrobima ili ozbiljna infekcija središnjeg živčanog sustava. Nakon svakog ponovnog punjenja spremnika ili rukovanja spremnikom treba primijeniti razdoblje praćenja prilagođeno kliničkoj situaciji.

**Punjenje implantabilne pumpe koja sadrži port s izravnim pristupom intratekalnom kateteru treba obavljati s iznimnim oprezom jer izravna injekcija u kateter može dovesti do predoziranja opasnog po život.**

Prilagodba doze: dodatne napomene.



Baklofen Sintetica Intratekalni mora se upotrebljavati s oprezom kako bi se spriječila pretjerana slabost ili pad jer je određena razina spastičnosti potrebna za uspravno stajanje i uravnotežen hod te u slučajevima u kojima spastičnost pridonosi održavanju funkcionalnosti. Može biti važno zadržati određenu razinu mišićnog tonusa i tolerirati povremene spazme kako bi se podržala cirkulatorna funkcija i eventualno spriječio nastanak duboke venske tromboze.

Kad god je moguće, treba obustaviti primjenu svih konkomitantnih oralnih spazmolitika kako bi se izbjeglo eventualno predoziranje ili neželjene interakcije, po mogućnosti prije započinjanja infuzije lijeka Baklofen Sintetica Intratekalni i pod strogim liječničkim nadzorom. No tijekom dugotrajnog liječenja lijekom Baklofen Sintetica Intratekalni treba izbjegavati svako naglo smanjenje i obustavljanje liječenja konkomitantnim spazmoliticima.

#### *Mjere opreza u posebnim populacijama*

U bolesnika s usporenom cirkulacijom cerebrospinalnog likvora zbog primjerice opstrukcije izazvane upalom ili traumom, odgođena migracija lijeka Baklofen Sintetica Intratekalni može smanjiti njegovu antispastičku djelotvornost i pogoršati nuspojave.

Pri liječenju bolesnika s *psihotičnim poremećajima, shizofrenijom, konfuznim stanjima* ili *Parkinsonovom bolešću* lijekom Baklofen Sintetica Intratekalni treba primijeniti poseban oprez i strogi nadzor kad god se primijeti pogoršanje takvih stanja nakon primjene baklofena peroralnim putem. Tijekom liječenja lijekom Baklofen Sintetica Intratekalni treba pomno nadzirati bolesnike s dodatnim faktorima rizika za samoubojstvo. Bolesnike (i njegovatelje bolesnika) treba upozoriti da prate znakove kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja, suicidalnih misli ili neuobičajenih promjena u ponašanju te da odmah zatraže savjet liječnika ako se pojave ti simptomi (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s *epilepsijom* moraju se posebno pratiti jer povremeno može doći do napadaja u slučaju predoziranja ili ustezanja od lijeka ili čak tijekom terapije održavanja pri primjeni terapijskih doza lijeka Baklofen Sintetica Intratekalni.

Baklofen Sintetica Intratekalni mora se oprezno primjenjivati u bolesnika s poviješću *autonome disrefleksije*. Nocicepcijski podražaj ili naglo ustezanje od lijeka Baklofen Sintetica Intratekalni mogu potaknuti takve epizode.

Isti oprez treba primijeniti u slučaju *cerebrovaskularne ili respiratorne insuficijencije* jer baklofen može pogoršati takva stanja.

Mala je vjerojatnost da će Baklofen Sintetica Intratekalni utjecati na *prisutne bolesti koje nisu povezane sa središnjim živčanim sustavom* jer je sustavna bioraspodjeljivost lijeka nakon intratekalne primjene značajno niža nego u slučaju primjene peroralnim putem.

Na temelju opažanja pri liječenju baklofenom peroralnim putem preporučuje se oprez u slučaju povijesti gastroduodenalnih ulkusa, postojeće hipertenzije sfinktera i oštećenja bubrežne funkcije.

Kod primjene baklofena peroralnim putem zabilježeni su rijetki slučajevi povećane razine serumske glutamat-oksalacetatne transaminaze (AST), alkalne fosfataze i glukoze u krvi.

#### *Mjere opreza u pedijatrijskih bolesnika*

Djeca moraju imati dovoljnu tjelesnu težinu za ugradnju implatibilne pumpe za dugotrajnu infuziju. Primjenu intratekalnog baklofena u pedijatrijskoj populaciji smiju propisivati isključivo specijalisti s potrebnim znanjem i iskustvom. Postoji vrlo ograničena količina kliničkih podataka o sigurnosti i djelotvornosti primjene lijeka Baklofen Sintetica Intratekalni u djece mlađe od četiri godine.

Transkutano umetanje katetera prilikom implantacije pumpe i prisustvo cijevi za perkutanu endoskopsku gastrostomiju povećavaju incidenciju infekcija u djece.

#### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Ozbiljne neurološke nuspojave zabilježene su nakon primjene baklofena peroralnim putem u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom te se stoga savjetuje naročit oprez pri primjeni lijeka Baklofen Sintetica Intratekalni u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom. Doziranje će možda trebati smanjiti uzimajući u obzir kliničko stanje ili razinu smanjenja bubrežnog klirensa.

#### *Stariji bolesnici*

Nekoliko bolesnika starijih od 65 godina primalo je intratekalni baklofen tijekom kliničkog ispitivanja i nisu pokazali nikakve specifične probleme. Kod *starijih bolesnika* postoji veća vjerojatnost od nuspojava pri primjeni baklofena peroralnim putem u fazi titracije, a to bi moglo biti primjenjivo i na lijek Baklofen Sintetica Intratekalni. No budući da se optimalna doza određuje individualno, nije vjerojatno da će liječenje starijih bolesnika predstavljati posebne probleme.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po mililitru, tj. zanemarive količine natrija.

#### *Privremeni prekid liječenja*

Nagla obustava liječenja intratekalnim baklofenom iz bilo kojeg razloga očituje se povećanom spastičnošću, svrbežom, parestezijom i hipotenzijom, dovodi do posljedica uključujući hiperaktivno stanje s brzim nekontroliranim spazmima, hipertermijom i simptomima karakterističnim za maligni neuroleptički sindrom (NMS), tj. zbunjenim mentalnim stanjem i rigidnošću mišića. U rijetkim slučajevima može napredovati do epileptičkih napadaja/epileptičnog statusa, rabdomiolize, koagulopatije, zatajenja više organa i smrti. Kod svih bolesnika koji intratekalno primaju baklofen postoji rizik od simptoma ustezanja. Neki klinički znakovi povezani s ustezanjem od intratekalnog baklofena mogu podsjećati na autonomnu disrefleksiju, infekciju (sepsa), malignu hipertermiju, maligni neuroleptički sindrom (NMS) ili druga stanja povezana sa stanjem hipermetabolizma ili ekstenzivne rabdomiolize.

Bolesnici i njihovi njegovatelji moraju biti informirani o važnosti vođenja rasporeda posjeta radi nadopune spremnika te znakovima i simptomima ustezanja od baklofena, a posebno onih koji se pojavljuju u ranoj fazi sindroma ustezanja (npr. prijavizam).

U većini se slučajeva simptomi ustezanja pojavljuju nekoliko sati nakon obustave liječenja intratekalnim baklofenom. Česti uzroci naglog ustezanja od liječenja intratekalnim baklofenom uključivali su kvar katetera (posebno odspajanje), prenisku količinu u spremniku pumpe i potrošenu bateriju pumpe; u nekim je slučajevima tome uzrok ljudska greška ili im je takva greška pridonijela. Kako bi se spriječila naglo ustezanje od intratekalnog baklofena, treba pažljivo programirati i nadzirati infuzijski sustav, raspored/postupke punjenja i upozorenja pumpe.

Preporučeno liječenje u slučaju simptoma ustezanja od lijeka Baklofen Sintetica Intratekalni kada se uzima intratekalno je ponovni intratekalni unos lijeka Baklofen Sintetica Intratekalni u istoj ili sličnoj dozi koja se primjenjivala prije prekida terapije. No ako je ponovni intratekalni unos lijeka odgođen, može se pristupiti liječenju primjenom agonista GABA receptora, kao što je peroralni ili enteralni baklofen, ili peroralnih, enteralnih ili intravenskih benzodiazepina kako bi se spriječile potencijalno fatalne posljedice. Ne preporučuje se oslanjanje isključivo na peroralnu ili enteralnu primjenu baklofena kako bi se zaustavilo napredovanje simptoma ustezanja od intratekalnog baklofena.

*Iznimno je važno strogo se pridržavati proizvođačevih uputa za implantaciju, programiranje pumpe i/ili punjenje spremnika.*

#### **Skolioza**

Pojava skolioze ili pogoršanje već prisutne skolioze prijavljeno je u bolesnika liječenih lijekom Baklofen Sintetica Intratekalni. Tijekom liječenja lijekom Baklofen Sintetica Intratekalni treba pratiti znakove skolioze.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Istodobna primjena **peroralnog** baklofena i levodope / inhibitora dopa-dekarboksilaze imalo je za posljedicu povećan rizik od nuspojava, kao što su vizualne halucinacije, konfuzija, glavobolja i mučnina. Zabilježeno je i pogoršanje simptoma Parkinsonove bolesti. Stoga je potreban oprez pri primjeni lijeka Baklofen Sintetica Intratekalni u bolesnika koji uzimaju terapiju levodopom / inhibitorom dopa-dekarboksilaze.

Dostupno iskustvo nije dovoljno sustavno da bi se predvidjele specifične interakcije lijeka Baklofen Sintetica Intratekalni s drugim lijekovima.

Kad god je moguće, treba obustaviti primjenu svih konkomitantnih peroralnih spazmolitika kako bi se izbjeglo eventualno predoziranje ili neželjene interakcije, po mogućnosti prije započinjanja infuzije lijeka Baklofen Sintetica Intratekalni i pod strogim liječničkim nadzorom.

No tijekom dugotrajnog liječenja lijekom Baklofen Sintetica Intratekalni treba izbjegavati svako naglo smanjenje i obustavljanje liječenja konkomitantnim spazmoliticima.

Kombinacija morfija i intratekalnog baklofena u jednog je bolesnika izazvala hipotenziju. U slučaju uzimanja konkomitantnih lijekova ne može se isključiti mogućnost pojave dispneje ili drugih simptoma koji zahvaćaju središnji živčani sustav.

Istovremena primjena drugih lijekova intratekalnim putem ispitana je u ograničenom opsegu i nema mnogo informacija o sigurnosti takvih kombinacija.

Depresivni učinak alkohola na središnji živčani sustav i drugih spojeva koji djeluju na toj razini može biti aditivan učinku lijeka Baklofen Sintetica Intratekalni.

Konkomitantno liječenje primjenom peroralnog baklofena i tricikličnih antidepresiva može pojačati učinak baklofena i izazvati izraženu mišiću hipotoniju. Savjetuje se oprez kada se Baklofen Sintetica Intratekalni uzima u kombinacijama takve vrste.

Budući da konkomitantna primjena peroralnog baklofena i antihipertenzivnih lijekova može uzrokovati veći pad krvnog tlaka, možda će biti potrebno pratiti krvni tlak i ponovno podesiti dozu antihipertenziva.

Konkomitantna primjena intratekalnog baklofena i općih anestetika (npr. fentanil, propofol) može povećati rizik od srčanih poremećaja i napadaja. Stoga je potreban oprez pri primjeni anestetika u bolesnika koji intratekalno primaju Baklofen Sintetica Intratekalni.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### **Trudnoća**

Nisu provedena odgovarajuća i primjereno kontrolirana ispitivanja u trudnica. Baklofen prolazi kroz barijeru placente. Baklofen Sintetica Intratekalni se ne smije primjenjivati u trudnoći osim ako potencijalne koristi premašuju potencijalne rizike za fetus. Ispitivanja na životinjama pokazala su teratogeni učinak baklofena u slučaju peroralne primjene (vidjeti dio 5.3).

##### **Dojenje**

Nije poznato mogu li se u majčinu mlijeku kod majki koje doje i primaju lijek Baklofen Sintetica Intratekalni otkriti izmjerive razine lijeka. Pri peroralnim terapijskim dozama djelatna se tvar izlučuje u majčino mlijeko, no u vrlo malim količinama pri kojima vjerojatno neće doći do pojave nuspojave u novorođenčadi.

##### **Plodnost**

Palpacijom su otkrivene ciste jajnika u približno 4 % bolesnica koje boluju od multiple skleroze i koje su peroralno primale baklofen u trajanju do jedne godine. Te su ciste u većini slučajeva spontano nestale kada su bolesnice nastavile primati lijek. Poznato je da se ciste jajnika spontano pojavljuju u određenom postotku zdrave ženske populacije.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Depresivni učinci na središnji živčani sustav, kao što su somnolencija i sedacija, zabilježeni su u nekih bolesnika koji su intratekalno primali baklofen. Druge zabilježene nuspojave uključuju ataksiju, halucinacije, diplopiju i simptome ustezanja. Bolesnike s tim nuspojavama treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i strojevima.

#### **4.8 Nuspojave**

U mnogim se slučajevima ne može uspostaviti uzročna veza između primijećenih nuspojave i primjene baklofena jer većina zabilježenih nuspojave također može biti povezana s prisutnom bolešću. Ipak se čini da su neke često zabilježene reakcije (somnolencija, omaglica, glavobolja, mučnina, hipotenzija, hipotonija) povezane s lijekom. Te su nuspojave većinom kratkotrajne i do njih prvenstveno dolazi u testnoj fazi ili pri promjenama koncentracija.

##### *Tablica 1.*

Nuspojave na lijek navedene su prema klasifikacijski organskih sustava MedDRA-e.

Nuspojave su poredane prema klasifikaciji sustava i učestalosti, a unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene od ozbiljnijih do manje ozbiljnih prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$ )



do <1/10), manje često ( $\geq 1/1000$  do <1/100), rijetko ( $\geq 1/10000$  do <1/1000), vrlo rijetko (<1/10000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

|  |   |
|--|---|
| <i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>   |   |
| <i>Manje često:</i>  | dehidriranost   |
| <i>Psihijatrijski poremećaji</i>   |   |
| <i>Često</i>   | depresija, anksioznost, agitacija   |
| <i>Manje često</i>   | suicidalne misli, pokušaj samoubojstva (vidjeti dio 4.4), halucinacije, paranoja, euforija  |
| <i>Nepoznato</i>   | disforija   |
| <i>Poremećaji živčanog sustava</i>   |   |
| <i>Vrlo često</i>  | somnolencija (posebno u testnoj fazi)   |
| <i>Često</i>   | konvulzije, sedacija, omaglica/ošamućenost, epileptički napadaji (posebno nakon naglog prekida liječenja), glavobolja, parestezija, disartrija, letargija, nesanica, konfuzija/dezorijentiranost. |
| <i>Manje često</i>   | ataksija, slabo pamćenje, nistagmus   |
| Konvulzije i glavobolja učestalije su u bolesnika sa spastičnošću cerebralnog porijekla nego u bolesnika sa spastičnošću spinalnog porijekla |   |
| <i>Poremećaji oka</i>  |   |
| <i>Često</i>   | poremećaj akomodacije, zamućenje vida, diplopija  |
| <i>Kardiovaskularni poremećaji</i>   |   |
| <i>Manje često</i>   | bradikardija  |
| <i>Krvožilni poremećaji</i>  |   |
| <i>Često</i>   | hipotenzija.  |
| <i>Manje često</i>   | hipertenzija, duboka venska tromboza, navala crvenila, bljedilo.  |
| <i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</i>  |   |
| <i>Često</i>   | respiratorna depresija, pneumonija, dispneja  |
| <i>Nepoznato</i>   | bradipneja  |
| <i>Poremećaji probavnog sustava</i>  |   |
| <i>Često</i>   | mučnina/povraćanje, konstipacija, suhoća usta, dijareja, smanjenje apetita, pojačana salivacija.  |
| <i>Manje često</i>   | ileus, disfagija, hipogeuzija.  |
| Mučnina i povraćanje učestaliji su u bolesnika sa spastičnošću cerebralnog porijekla nego u bolesnika sa spastičnošću spinalnog porijekla    |   |
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>   |   |
| <i>Često</i>   | urtikarija, svrbež, edem lica ili perifernih dijelova tijela.   |
| <i>Manje često</i>   | alopecija, hiperhidroza.  |
| <i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>  |   |
| <i>Vrlo često</i>  | mišićna hipotonija (posebno u testnoj fazi – kratkotrajni učinci).  |
| <i>Često</i>   | mišićna hipertonija.  |
| <i>Nepoznato</i>   | skolioza (vidjeti dio 4.4)  |
| <i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>  |   |
| <i>Često</i>   | urinarna inkontinencija, urinarna retencija   |
| Urinarna je retencija učestalija u bolesnika sa spastičnošću cerebralnog porijekla nego u bolesnika sa                                       |   |

|  |  |
|--|--|
| spastičnošću spinalnog porijekla                     |  |
| <i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>     |  |
| Često  | seksualna disfunkcija (Baklofen Sintetica Intratekalni može kompromitirati erekciju i ejakulaciju. Ta je nuspojava obično reverzibilna nakon obustave primjene lijeka Baklofen Sintetica Intratekalni) |
| <i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i> |  |
| Često  | astenija, pireksija, bol, zimica   |
| Manje često  | hipotermija  |
| Rijetko  | simptomi ustezanja potencijalno opasni po život koji su posljedica naglog prekida u isporuci lijeka (vidjeti „Privremeni prekid liječenja”)  |

Ovdje nisu navedene nuspojave povezane sa sustavom isporuke lijeka (npr. upalna masa na vrhu implantiranog katetera, pomicanje katetera, lokalna infekcija, meningitis, predoziranje zbog neispravnog rukovanja sustavom).

Tijekom probira u ispitivanju je utvrđeno da se uporabom cijevi za perkutanu endoskopsku gastrostomiju povećava incidencija infekcija dubokih tkiva u djece.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava; navedenog u [Dodatku V](#).

## 4.9 Predoziranje

Bolesnik se mora pažljivo pratiti kako bi se primijetili znakovi ili simptomi predoziranja tijekom čitavog liječenja, a posebno tijekom početne testne faze i faze titracije, ali i kada se primjena lijeka Baklofen Sintetica Intratekalni nastavlja nakon kratkog prekida.

Znakovi predoziranja mogu se pojaviti naglo ili postupno.

*Simptomi predoziranja:* pretjerana mišićna hipotonija, omamljenost, ošamućenost, omaglica, sedacija, epileptički napadaj, gubitak svijesti, ptijalizam, hipotermija, mučnina i povraćanje.

Respiratorna depresija, apneja i koma mogu se pojaviti u slučaju težeg predoziranja.

Do ozbiljnog predoziranja može primjerice doći ako sadržaj katetera slučajno dođe u intratekalni prostor tijekom provjere propusnosti/položaja katetera. Drugi mogući uzroci predoziranja su greške pri programiranju, prebrza povećanja doze i konkomitantna terapija baklofenom peroralnim putem. Također treba provjeriti je li došlo do kvara pumpe.

#### Liječenje

Za liječenje predoziranja lijekom Baklofen Sintetica Intratekalni nema specifičnog antidota. Obično se poduzimaju sljedeće mjere:

- 1) Ukloniti preostali baklofen iz pumpe što je prije moguće.
- 2) Ako je potrebno, intubirati bolesnike s respiratornom depresijom sve dok se lijek ne ukloni.

U nekim se izvješćima navodi da fizostigmin može poništiti učinke na središnji živčani sustav, posebno omamljenost i respiratornu depresiju.

No potreban je oprez pri intravenskoj primjeni fizostigmina jer može uzrokovati epileptičke napadaje, bradikardiju i poremećaje provodnog sustava srca. Moguće je napraviti test primjenom 1-2 mg fizostigmina IV u razdoblju od 5 do 10 minuta. U tom razdoblju bolesnici moraju biti pod strogim nadzorom. Ponovljene doze od 1 mg mogu se dati u intervalima od 30 do 60 minuta kako bi se održala odgovarajuća ventilacija i vigilancija ako odgovor bolesnika bude povoljan.

Fizostigmin može biti neučinkovit u slučajevima teškog predoziranja, a bolesniku može biti potrebno umjetno disanje.

Ako lumbalna punkcija nije kontraindicirana, može se razmotriti evakuacija 30-40 ml cerebrospinalnog likvora u ranoj fazi intoksikacije kako bi se smanjila koncentracija baklofena u cerebrospinalnom likvoru. Održavanje kardiovaskularne funkcije. Tijekom napadaja: oprezna intravenska injekcija dijazepamom. Fizostigmin se preporučuje isključivo u slučaju teške toksičnosti koja ne odgovara na suportivne mjere. U djece se intravenski može primijeniti doza od 0,02 mg/kg fizostigmina brzinom koja ne premašuje 0,5 mg u minuti. Ta se doza može ponavljati u intervalima od 5 do 10 minuta dok se ne postigne terapijski učinak ili dok se ne primijeni ukupna doza od 2 mg.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Mišićni relaksansi, drugi lijekovi sa središnjim djelovanjem

ATK oznaka: M03B X01

#### *Mehanizam djelovanja*

Baklofen usporava prijenos mono- i polisinaptičkih refleksa u kralježničnoj moždini stimulacijom GABA<sub>B</sub> receptora.

#### *Farmakodinamički učinci*

Kemijska struktura baklofena analogna je onoj gamaaminomaslačne kiseline (GABA), koja je inhibitor neurotransmitera.

Baklofen ne mijenja neuromuskularni prijenos. Baklofen ima antinociceptivno djelovanje. Kod neuroloških oboljenja praćenih muskuloskeletalnim spazmima baklofen ne djeluje samo na refleksne mišićne kontrakcije, nego i znatno smanjuje intenzitet bolnih spazama i klonusa.

#### *Klinička djelotvornost i sigurnost*

Baklofen poboljšava mobilnost bolesnika, daje im veću autonomiju i olakšava fizioterapiju.

Baklofen potiskuje aktivnost središnjeg živčanog sustava općenito, izaziva sedaciju, somnolenciju, kao i respiratornu i kardiovaskularnu depresiju.

Pokazalo se da ovisno o dozi baklofen ima učinak na erektilnu disfunkciju kod muškaraca stimulacijom GABA<sub>B</sub> receptora (vidjeti dio 4.8).

Baklofen Sintetika Intratekalni može se smatrati alternativom destruktivnim neurokirurškim postupcima.

Kada se primijeni izravno u intratekalni prostor, baklofen omogućuje liječenje spastičnosti pri dozama koje su najmanje 400 do 1000 puta niže nego što je to slučaj s peroralnom primjenom.

#### *Intratekalni bolus.*

Djelovanje lijeka obično započinje pola sata do jednog sata nakon primjene pojedinačne intratekalne doze. Vršni se spazmolitički učinak pojavljuje približno 4 sata nakon primjene doze, a traje od 4 do 8 sati. Početak djelovanja, vršni odgovor i trajanje učinka mogu se razlikovati kod pojedinih bolesnika ovisno o dozi, težini simptoma te načinu i brzini primjene.

#### *Kontinuirana infuzija.*

Antispastički učinak baklofena započinje 6 do 8 sati nakon početka primjene kontinuirane infuzije i svoj vrhunac postiže unutar 24 do 48 sati.

### 5.2 Farmakokinetička svojstva

Pri interpretaciji sljedećih kinetičkih parametara u obzir se moraju uzeti intratekalni način primjene i usporena cirkulacija cerebrospinalnog likvora (CSF).

#### *Apsorpcija.*

Izravnom infuzijom u cerebrospinalni likvor izbjegavaju se procesi apsorpcije, a tvar putem adsorpcije dolazi u kontakt s receptorima koji se nalaze u stražnjem rogu kralježnične moždine.

#### *Distribucija.*

Nakon jednokratne intratekalne bolusne injekcije/kratkotrajne infuzije, volumen distribucije iznosi između 22 i 157 ml, što se izračunava iz razina prisutnih u cerebrospinalnom likvoru. Kad se daje u obliku kontinuiranih intratekalnih infuzija, pri dnevnim dozama od 50 do 1200 mikrograma nastaje koncentracija

baklofena u stanju dinamičke ravnoteže od 130 – 1240 nanograma/ml u lumbalnom cerebrospinalnom likvoru. Prema poluvijeku izmjerenom u cerebrospinalnom likvoru, koncentracije dinamičke ravnoteže u cerebrospinalnom likvoru postižu se unutar 1 do 2 dana. Koncentracije u plazmi pri intratekalnoj infuziji ne premašuju 5 nanograma/ml, što potvrđuje spor prolazak baklofena kroz krvno-moždanu barijeru.

#### *Eliminacija.*

Nakon jednokratne intratekalne bolusne injekcije/kratkotrajne infuzije 50 do 136 mikrograma baklofena poluvijek eliminacije iz cerebrospinalnog likvora iznosi od 1 do 5 sati. Poluvijek eliminacije baklofena iz cerebrospinalnog likvora u stanju dinamičke ravnoteže nije utvrđen.

Srednji klirens cerebrospinalnog likvora iznosi približno 30 ml/h nakon jednokratne bolusne injekcije i kontinuirane infuzije u lumbalni subarahnoidalni prostor pomoću implantabilne pumpe.

Kada se tijekom kontinuirane intratekalne infuzije postigne stanje dinamičke ravnoteže, koncentracijski se gradijent baklofena nalazi u rasponu od 1,8 : 1 i 8,7 : 1 (srednji = 4 : 1) između lumbalnog cerebrospinalnog likvora i subarahnoidalnog cisternalnog cerebrospinalnog likvora. Taj je podatak od kliničke važnosti jer se spastičnost donjih ekstremiteta može učinkovito liječiti bez velikog utjecaja na gornje udove i s manje nuspojava koje zahvaćaju središnji živčani sustav zbog djelovanja lijeka na centre u mozgu.

#### Posebne populacije

##### *Stariji bolesnici*

Nisu dostupni farmakokinetički podaci koji se odnose na starije bolesnike nakon primjene lijeka Baklofen Sintetica Intratekalni. Podaci ukazuju na sporiju eliminaciju u starijih bolesnika nakon primjene jednokratne doze peroralne formulacije, ali i sličnu sistemsku izloženost baklofenu kao i kod mladih odraslih osoba. No ekstrapolacija tih rezultata na liječenje višestrukim dozama upućuje na to da ne postoji značajna farmokinetička razlika između mladih odraslih osoba i starijih bolesnika.

##### *Pedijatrijska populacija*

Pedijatrijski bolesnici, (od 8 do 18 godina) koji su kronično primali intratekalni baklofen putem infuzije u dozi 77 - 400 mikrograma dnevno, imali su koncentracije u plazmi u iznosu od 10 nanograma/ml ili manje.

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Nisu dostupni farmakokinetički podaci koji se odnose na bolesnike s oštećenjem funkcije jetre nakon primjene lijeka Baklofen Sintetica Intratekalni. No budući da jetra nema značajnu ulogu u dispoziciji baklofena, nije vjerojatno da će njegova farmakokinetika biti izmijenjena na klinički značajnoj razini u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

##### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Nisu dostupni farmakokinetički podaci koji se odnose na bolesnike s oštećenjem bubrežne funkcije nakon primjene lijeka Baklofen Sintetica Intratekalni. Budući da se baklofen u najvećoj mjeri izlučuje nepromijenjen putem bubrega, ne može se isključiti akumulacija nepromijenjenog lijeka u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ispitivanje na štakorima (peroralnim putem) u trajanju od 2 godine pokazalo je da baklofen nije karcinogen. To je ispitivanje pokazalo povećanu incidenciju cista jajnika i manje povećanje incidencije hipertrofije i/ili hemoragije nadbubrežnih žlijezda povezane s dozom. Nije poznata klinička relevantnost tih nalaza. Ispitivanja mutageničnosti *in vivo* i *in vitro* nisu pokazala postojanje mutagenog učinka.

Kada se uzima peroralno, baklofen povećava incidenciju omfalokela (abdominalnih hernija) u fetusa štakora pri visokim dozama. Nisu zabilježeni teratogeni učinci u miševa.

Primijećena je povećana incidencija nepotpunog sternebralnog okoštavanja u fetusa štakora koji su dobili visoke doze baklofena peroralnim putem. Visoke doze baklofena peroralnim putem također povećavaju incidenciju neokoštavanja falangealnih jezgri prednjih i stražnjih udova u fetusa kunića.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev klorid

voda za injekcije

## 6.2 Inkompatibilnosti

Utvrđena je inkompatibilnost glukoze s baklofenom jer između te dvije tvari dolazi do kemijske reakcije.  
**Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6**

## 6.3 Rok valjanosti

5 godina

S mikrobiološkog stajališta lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika.

## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

*Baklofen Sintetica Intratekalni 0,05 mg/ml otopina za injekciju*

Prozirne bezbojne staklene ampule od 2 ml tipa I s razdjelnim utorom i plavom prstenastom oznakom.

Kutija s 5 i 10 ampula s 1 ml otopine.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek potrebno je zbrinuti. Upute za uporabu/upute za rukovanje.

Baklofen Sintetica Intratekalni namijenjen je za intratekalne injekcije i kontinuirane infuzije i primjenjuje se u skladu sa specifikacijama pojedinog infuzijskog sustava.

Da biste otvorili pakiranje lijeka Baklofen Sintetica Intratekalni, primite pakiranje s obje ruke i okrećite krajeve u suprotne strane dok ga ne otvorite.

*Stabilnost.*

Utvrđena stabilnost intratekalnog baklofena u implantabilnim pumpama s certifikacijom EU-a iznosi 180 dana.

Kad god je moguće, prije primjene lijekova namijenjenih parenteralnoj uporabi treba provjeriti da u njima nema čestica i da nije došlo do promjene boje.

*Posebne upute za primjenu*

Odabir točne koncentracije ovisi o potrebnoj ukupnoj dnevnoj dozi, kao i minimalnoj brzini infuzije pumpe. Specifične preporuke dostupne su u uputama proizvođača.

*Razrjeđivanje.*

Ako korisnici žele postići druge koncentracije osim 50, 500 ili 2000 mikrograma/ml, lijek Baklofen Sintetica Intratekalni treba razrijediti u aseptičkim uvjetima u sterilnoj otopini za injekcije natrijevog klorida bez konzervansa.

*Sustavi isporuke lijeka.*

Za dugotrajnu intratekalnu primjenu baklofena upotrebljava se nekoliko sustava. Primjer takvih sustava su pumpe s certifikacijom EU-a – implantabilni sustavi s punjivim spremnikom koji se pod lokalnom ili općom anestezijom ugrađuju ispod kože ili u džep u abdominalnom zidu. Ti su sustavi povezani s intratekalnim kateterom koji supkutano prolazi u subarahnoidalni prostor.

Prije uporabe takvih sustava korisnici trebaju provjeriti ispunjavaju li tehničke specifikacije i kemijska stabilnost baklofena u spremniku uvjete za intratekalnu primjenu baklofena.



**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sintetica GmbH  
Albersloher Weg 11  
48155 Münster  
Njemačka

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-242013306

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 11. siječnja 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26. studenoga 2020.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

26.11.2020.