

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Baklofen Sintetica Intratekalni, 2 mg/ml, rastvor za infuziju

INN: baklofen

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Aktivna supstanca:*

baklofen (beta-(aminometil)-p-hlorohidrocinaminska kiselina, u obliku racemske smeše R(-) i S(+)) izomera)

*Baklofen Sintetica Intratekalni, 2 mg/ml, rastvor za infuziju (10 mg/5 ml)*

Jedan mililitar rastvora za infuziju sadrži 2 mg (2000 mikrograma) baklofena. Jedna ampula od 5 mL sadrži 10 mg (10 000 mikrograma) baklofena.

*Baklofen Sintetica Intratekalni, 2 mg/ml, rastvor za infuziju (40 mg/20 ml)*

Jedan mililitar rastvora za infuziju sadrži 2 mg (2000 mikrograma) baklofena. Jedna ampula od 20 mL sadrži 40 mg (40 000 mikrograma) baklofena.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

1 ml rastvora sadrži 3,465 mg natrijuma.

*Baklofen Sintetica Intratekalni, 2 mg/ml, rastvor za infuziju (10 mg/5 ml)*

Jedna ampula od 5 mL sadrži 17,325 mg natrijuma.

*Baklofen Sintetica Intratekalni, 2 mg/ml, rastvor za infuziju (40 mg/20 ml)*

Jedna ampula od 20 mL sadrži 69,3 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju.

Bistar, bezbojan rastvor za injekciju, pH vrednosti 5,5–6,8 i osmolalnosti 270–300 mOsm/kg.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Baklofen Sintetica Intratekalni je indikovano kod pacijenata sa teškom hroničnom spastičnošću spinalnog porekla (povezanim sa traumom, multiplom sklerozom ili drugim oboljenjima kičmene moždine) ili cerebralnog porekla, kod kojih se ne postiže adekvatan terapijski odgovor na oralno primenjene antispastične lekove (uključujući i oralno primenjen baklofen), i / ili kod kojih primena efikasnih oralnih doza dovodi do neprihvatljivih neželjenih reakcija.

*Pedijatrijska populacija*

Lek Baklofen Sintetica Intratekalni je indikovano kod pacijenata uzrasta od 4 do 18 godina sa teškom hroničnom spastičnošću cerebralnog ili spinalnog porekla (povezanim sa traumom, multiplom sklerozom ili drugim oboljenjima kičmene moždine) kod kojih se ne postiže adekvatan terapijski odgovor na oralno

primenjene antispastične lekove (uključujući i oralno primenjen baklofen) i / ili kod kojih primena efikasnih oralnih doza dovodi do neprihvatljivih neželjenih reakcija.

## 4.2. Doziranje i način primene

Lek Baklofen Sintetica Intratekalni je namenjen za primenu u vidu jednokratno primenjenih test doza bolus injekcijom (putem spinalnog katetera ili lumbalnom punkcijom), kao i za dugotrajnu primenu pomoću implantabilnih pumpi za kontinuiranu primenu leka Baklofen Sintetica Intratekalni u intratekalni prostor. Utvrđivanje optimalnog režima doziranja zahteva da svaki pacijent prođe inicijalnu fazu skrininga u kojoj prima bolus test dozu, nakon čega sledi pažljiva individualna titracija doze pre započinjanja terapije održavanja. Intratekalnu primenu leka Baklofen Sintetica Intratekalni putem implantiranog sistema za primenu leka sme sprovesti isključivo lekar sa odgovarajućim znanjem i iskustvom. Detaljna uputstva za implantaciju, programiranje i/ili dopunjavanje implantabilne pumpe utvrđuju proizvođači pumpe i moraju se strogo poštovati.

Efikasnost baklofena pri intratekalnoj primeni potvrđena je kontrolisanim randomizovanim kliničkim ispitivanjima sa pumpama koje imaju EU sertifikat, uključujući i *Synchro Med*<sup>®</sup> programabilnu pumpu sa infuzionim sistemom za primenu parenteralnih lekova, proizvođača Medtronic Inc. Kompatibilnost ovog sistema sa lekom Baklofen Sintetica Intratekalni potvrđena je kroz odgovarajuće studije. Ovo je implantabilni sistem za primenu leka (sa rezervoarom koji se može dopunjavati) koji se implantira ispod kože, najčešće u predeo trbušnog zida. Sistem je povezan sa intratekalnim kateterom koji se supkutano uvodi u subarahnoidalni prostor. Mogu se koristiti i druge pumpe sa EU sertifikatom za koje je na osnovu iskustva potvrđeno da su pogodne za intratekalnu primenu baklofena.

Pre intratekalne primene baklofena, kod pacijenata sa posttraumatskom spastičnošću potrebno je uraditi mijelografiju subarahnoidalnog prostora. U slučaju radioloških znakova arahnoiditisa, ne sme se započeti intratekalna primena baklofena.

### Doziranje

Zbog izražene varijabilne interindividualne osetljivosti na baklofen, optimalna doza se mora odrediti za svakog pacijenta pojedinačno, prema definisanom protokolu, u tri faze:

- Faza testiranja: inicijalni izbor doze primenom tehnike intratekalnog bolusa (test doza),
- Faza titracije: određivanje doze
- Faza održavanja

#### *Faza testiranja*

Pre primene baklofena u obliku kontinuirane intratekalne infuzije, u inicijalnoj fazi testiranja, potrebno je potvrditi da pacijenti pokazuju pozitivan odgovor na intratekalnu primenu test doze. Obično se bolus test doza primenjuje lumbalnom punkcijom ili intratekalnim kateterom kako bi se izazvao terapijski odgovor. Pacijenti moraju biti bez znakova infekcije pre sprovođenja skrininga, jer prisustvo sistemske infekcije može onemogućiti preciznu procenu terapijskog odgovora.

Početna doza kod odraslih je obično 25 mikrograma ili 50 mikrograma. Doza se zatim postepeno povećava za po 25 mikrograma u intervalima od najmanje 24 sata dok se ne postigne odgovor koja traje približno 4 do 8 sati. Doza se mora ubrizgavati polako, tokom najmanje jednog minuta, primenom tehnike barbotaze (naizmenično ubrizgavanje i povlačenje).

Za postizanje odgovarajućih doza u fazi testiranja dostupne su ampule sa malom koncentracijom (0,05 mg/ml, što odgovara 50 mikrograma/ml).

Tokom primene prve doze oprema za reanimaciju mora biti dostupna. Smatra se da su pacijenti imali pozitivan odgovor na lek ako je uočeno značajno smanjenje mišićnog tonusa i / ili učestalosti i / ili intenziteta spazma.

Postoji velika varijabilnost u pogledu osetljivosti na intratekalno primenjen baklofen. Znaci ozbiljnog predoziranja (kome) zabeleženi su kod jednog odraslog pacijenta nakon primene jednokratne test doze od 25 mikrograma.

**Pacijenti koji ne pokažu odgovor nakon primenjene test doze od 100 mikrograma, ne smeju dobijati dodatne doze i nisu podobni za kontinuiranu intratekalnu infuziju.**

Tokom faze testiranja neophodno je praćenje respiratorne i srčane funkcije, naročito kod pacijenata sa kardiopulmonalnim oboljenjima i slabošću respiratorne muskulature, kao i kod onih koji su na terapiji lekovima iz grupe benzodiazepina ili opijatima, kod kojih postoji povećan rizik od respiratorne depresije.

#### *Faza titracije*

Nakon što se primenom test doza utvrdi pozitivan odgovor pacijenta na lek Baklofen Sintetika Intratekalni, uvodi se intratekalna infuzija uz primenu odgovarajućeg sistema za primenu leka. Infekcija može povećati rizik od hirurških komplikacija i otežati prilagođavanje doze.

Nakon implantacije, početna ukupna dnevna doza određuje se udvostručavanjem doze koja je dovela do pozitivnog kliničkog efekta u fazi testiranja i njenom primenom tokom 24-časovnog perioda, osim u slučajevima kada je efekat bolus test doze trajao duže od 12 sati. U tom slučaju bolus test dozu treba primenjivati tokom 24 sata kao početnu ukupnu dnevnu dozu. Doza se ne sme povećavati u prva 24 sata.

**Spastičnost spinalnog porekla:** nakon prvih 24 sata, doza se postepeno prilagođava, iz dana u dan, sve dok se ne postigne željeni efekat. Kako bi se izbeglo predoziranje, povećanja ne smeju prelaziti 10-30%.

**Spastičnost cerebralnog porekla:** nakon prvih 24 sata, doza se postepeno prilagođava, iz dana u dan, sve dok se ne postigne željeni efekat. Kako bi se izbeglo predoziranje, povećanja ne smeju da prelaze 5-15%.

Ako se koristi programabilna pumpa, doza se sme povećavati samo jednom u 24 sata.

Za pumpe koje se ne mogu programirati povezane na kateter od 76 cm i sa brzinom isporuke leka od 1 ml / dan, preporučuje se procena odgovora u intervalima od 48 sati. Ako se, uprkos značajnom povećanju dnevne doze, ne uoči klinički efekat, potrebno je proveriti rad pumpe i propustljivost katetera.

Iskustvo sa dozama većim od 1000 mikrograma / dan je ograničeno.

Tokom faze testiranja i perioda titracije nakon implantacije pumpe, pacijenti moraju biti pod pažljivim nadzorom u ustanovi koja raspolaže potrebnom opremom i osobljem. Oprema za reanimaciju mora biti u odmah dostupna u slučaju pojave reakcije koja ugrožava život ili pojave vrlo ozbiljnih neželjenih reakcija. Da bi se smanjili rizici u perioperativnoj fazi, implantacija pumpe se mora obavljati isključivo u centrima sa iskusnim osobljem.

#### *Terapija održavanja*

Klinički cilj je održavanje normalnog mišićnog tonusa i minimiziranje učestalosti i intenziteta spazama bez izazivanja nepodnošljivih neželjenih reakcija, dok je u slučaju spastičnosti cerebralnog porekla, cilj postizanje željenog mišićnog tonusa za optimalnu funkciju, pažljivim prilagođavanjem doze.

Treba primenjivati najmanju moguću dozu koja obezbeđuje odgovarajući terapijski odgovor.

Kod pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji, zbog smanjenja odgovora na terapiju ili zbog progresije bolesti, biće neophodno postepeno povećavanje doze kako bi se održao optimalan dugoročni efekat. U većini slučajeva doza se stabilizuje nakon 1,5 do 2 godine lečenja.

Poželjno je zadržati određeni stepen spastičnosti kako se kod pacijenata ne bi javio osećaj „paralize“. Osim toga, određeni nivo mišićnog tonusa i povremeni spazmi mogu doprineti održavanju cirkulatorne funkcije i eventualno sprečiti nastanak tromboze dubokih vena.

#### *Režim primene*

**Spastičnost spinalnog porekla:** kako bi se održala odgovarajuća kontrola simptoma dnevna doza se može postepeno povećavati za 10-30%, podešavanjem protoka pumpe i / ili koncentracije leka Baklofen Sintetica Intratekalni u rezervoaru. U slučaju neželjenih reakcija, dnevna doza se može smanjiti za 10-20%.

**Spastičnost cerebralnog porekla:** kako bi se održala odgovarajuća kontrola simptoma, dnevna doza se može postepeno povećavati za najviše 5-20%, podešavanjem protoka pumpe i / ili koncentracije leka Baklofen Sintetica Intratekalni u rezervoaru. U slučaju pojave neželjenih reakcija dnevna doza se može smanjiti za 10-20%. Ukoliko se iznenada ukaže potreba za brzim i značajnim povećanjem doze, potrebno je razmotriti mogućnost mehaničkog problema sa kateterom (npr. pregib ili dislokacija) ili disfunkcija pumpe.

U slučaju dugotrajne terapije održavanja primenom kontinuirane infuzije doza intratekalno primenjenog baklofena iznosi između 10 i 1200 mikrograma dnevno, a kod većine pacijenata adekvatan odgovor se postiže pri dozama 300 – 800 mikrograma dnevno.

Približno 5% pacijenata koji dugotrajno primaju lek postaje rezistentno na povećanje doze. Ovo može biti posledica neuspeha terapije. Ne postoji dovoljno iskustva da bi se dale preporuke za postupanje u slučaju neuspeha terapije. Međutim, u bolničkim uslovima ova pojava je povremeno rešavana primenom „pauze u terapiji“ („*drug holiday*“), koja podrazumeva postepeno smanjivanje intratekalno primenjenog baklofena tokom 2 do 4 nedelje, uz prelazak na druge metode lečenja spastičnosti (npr. intratekalna primena morfin-sulfata bez konzervansa). Nakon ovog perioda, osetljivost na intratekalno primenjeni baklofen može se ponovo uspostaviti: terapiju tada treba nastaviti primenom početne doze kontinuirane infuzije, nakon čega sledi faza titracije kako bi se izbeglo predoziranje.

Potreban je oprez pri prelasku sa intratekalno primenjenog baklofena na morfijum i obrnuto (videti odeljak 4.5.).

Redovno kliničko praćenje je neophodno tokom lečenja kako bi se procenila potreba za prilagođavanjem doza, kako bi se osiguralo pravilno funkcionisanje sistema za primenu leka i zabeležile sve neželjene reakcije ili prisustvo infekcije.

#### *Prekid primene leka*

Osim u hitnim slučajevima povezanim sa predoziranjem, terapiju lekom Baklofen Sintetica Intratekalni je potrebno obustaviti postepeno, sukcesivnim smanjivanjem doze. Terapija lekom Baklofen Sintetica Intratekalni ne sme se naglo prekinuti (videti odeljak 4.4).

#### *Posebne napomene vezane za primenu leka*

Ampule od 10 mg/5 ml i 40 mg/20 ml leka Baklofen Sintetica Intratekalni posebno su razvijene za primenu putem infuzionih pumpi.

Izbor koncentracije zavisi od potrebne ukupne dnevne doze, kao i od minimalne brzine infuzije koju pumpa može da obezbedi. Specifične preporuke dostupne su u uputstvu proizvođača pumpe.

#### *Način primene*

U većini slučajeva, lek Baklofen Sintetica Intratekalni se primenjuje u obliku kontinuirane infuzije neposredno nakon implantacije pumpe. Kada se stanje pacijenta stabilizuje u pogledu dnevne doze i funkcionalnih parametara i pod uslovom da pumpa to omogućava, može se izvršiti prelazak na kompleksniji način primene, koji omogućava optimalnu kontrolu spastičnosti u različito doba dana. Na primer, kod pacijenata sa povećanim brojem spazama tokom noći može biti potrebno povećanje brzine infuzije za oko 20%. Ova izmenjena brzina infuzije mora se programirati približno 2 sata pre očekivanog kliničkog efekta.

Svaka ampula je namenjena isključivo za jednokratnu upotrebu. Ponovna sterilizacija nije dozvoljena.

Pre upotrebe rastvor treba vizuelno pregledati. Upotrebljava se isključivo bistar rastvor bez vidljivih čestica.

Uputstvo za upotrebu/rukovanje.

Lek Baklofen Sintetica Intratekalni je namenjen za intratekalnu upotrebu, u obliku injekcije ili kontinuirane infuzije, i mora se primenjivati u skladu sa tehničkim specifikacijama koje prate odgovarajući infuzioni sistem.

Za uputstva o razblaživanju leka pre primene, videti odeljak 6.6.

## **Posebne populacije**

### Pedijatrijska populacija

#### *Faza testiranja*

Početna test doza primenjena lumbalnom punkcijom kod pacijenata uzrasta od 4 do <18 godina treba da iznosi 25–50 mikrograma/dan, u zavisnosti od uzrasta i telesne mase deteta. Kod pacijenata kod kojih se ne postigne odgovor, doza se povećava za 25 mikrograma/dan svakih 24 sata. Maksimalna test doza kod pedijatrijskih pacijenata ne sme da prelazi 100 mikrograma/dan. Mere bezbednosti koje treba primeniti iste su kod odraslih i dece (videti deo „Faza testiranja“ u prethodnom tekstu).

#### *Faza titracije*

Preporuke su iste za odrasle i decu (videti deo “Faza titracije” u prethodnom tekstu).

#### *Terapija održavanja*

Kod dece uzrasta od 4 do <18 godina sa spastičnošću cerebralnog ili spinalnog porekla, početna doza održavanja za dugotrajnu kontinuiranu intratekalnu infuziju baklofena iznosi od 25 do 200 mikrograma/dan (medijana doza: 100 mikrograma/dan). Ukupna dnevna doza se obično povećava tokom prve godine terapije, pa je dozu održavanja potrebno prilagođavati na osnovu individualnog kliničkog odgovora. Iskustvo sa dozama većim od 1000 mikrograma/dan je ograničeno.

Bezbednost i efikasnost intratekalno primenjenog baklofena u lečenju teške spastičnosti cerebralnog ili spinalnog porekla kod dece mlađe od 4 godine nisu ustanovljene (videti takođe odeljak 4.4).

### Oštećenje funkcije bubrega

Nisu sprovedena ispitivanja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega kod kojih je intratekalno primenjen baklofen. Budući da se baklofen primarno izlučuje nepromenjen putem bubrega, treba ga primenjivati sa posebnim oprezom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

### Oštećenje funkcije jetre

Nisu sprovedena ispitivanja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre kod kojih je intratekalno primenjen baklofen. Kod ovih pacijenata prilagođavanje doze nije potrebno, jer jetra nema značajnu ulogu u metabolizmu baklofena nakon intratekalne primene. Stoga se ne očekuje da oštećenje funkcije jetre utiče na sistemsku izloženost leku.

### Starije osobe

U kliničkim ispitivanjima, intratekalna primena baklofena kod nekoliko pacijenata starijih od 65 godina nije bila povezana sa povećanim rizikom u poređenju sa mlađim pacijentima. Ne očekuju se problemi specifični za ovu starosnu grupu, budući da se doze titriraju individualno.

## **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Lek se sme primenjivati isključivo intratekalnim putem.

Epilepsija otporna na lečenje.

## **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### *Postupak lečenja*

Pumpu treba ugraditi samo nakon detaljne procene odgovora pacijenta na baklofen primenjen intratekalnim bolus injekcijama i/ili na postepeno povećanje doze.

S obzirom na rizike povezane sa početnom primenom i prilagođavanjem doze intratekalno primenjenog baklofena (opšta depresija funkcija CNS-a, kardiovaskularni kolaps i/ili respiratorna depresija), ovaj postupak se mora izvoditi samo pod medicinskim nadzorom u ustanovi koja raspolaže potrebnom opremom, u skladu sa datim uputstvima u odeljku 4.2. *Doziranje i način primene*. Oprema za reanimaciju mora biti u stanju pripravnosti u slučaju simptoma predoziranja opasnog po život. Lekari moraju imati odgovarajuću obuku i iskustvo u dugotrajnom lečenju primenom intratekalnih infuzija.

#### *Praćenje pacijenata*

Pacijent mora biti pažljivo nadgledan nakon hirurške implantacije pumpe, posebno tokom početne faze upotrebe pumpe i svaki put kada se brzina isporuke i/ili koncentracija baklofena u rezervoaru prilagode, sve dok reakcija pacijenta na infuziju ne bude dovoljno prihvatljiva i stabilizovana.

Neophodno je da pacijent, lekari zaduženi za njega i svi negovatelji tačno znaju rizike takvog načina lečenja. Sva lica koja učestvuju u lečenju ili nezi pacijenta moraju biti jasno informisana o znacima i simptomima predoziranja, postupcima koji se moraju primeniti u slučaju predoziranja, kao i merama koje treba preduzeti u vezi sa pumpom i mestom ubrizgavanja.

#### *Faza testiranja*

Pažljivo praćenje respiratornih i kardiovaskularnih funkcija je od suštinskog značaja tokom početne faze testiranja, posebno kod pacijenata sa kardiopulmonalnim bolestima ili slabošću respiratornih mišića, kao i kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove iz grupe benzodiazepina ili opijate, jer je u takvim slučajevima rizik od respiratorne depresije povećan.

Svaka infekcija mora biti isključena pre faze testiranja primene, jer sistemska infekcija može dovesti do pogrešne procene odgovora pacijenta na lek Baklofen Sintetika Intratekalni.

#### *Implantacija pumpe*

Pacijent ne sme imati infekciju pre implantacije pumpe, jer bi rizik od postoperativnih komplikacija bio povećan. Takođe, sistemska infekcija može zakomplikovati prilagođavanje doze.

Lokalna infekcija ili pogrešno postavljanje katetera takođe mogu prouzrokovati prekid u isporuci leka, što može dovesti do nagle pojave sindroma obustave leka i odgovarajućih simptoma (videti deo *Prestanak terapije*).

#### *Punjenje rezervoara*

Ovo treba da izvodi samo obučeno i potpuno kvalifikovano osoblje, u skladu sa uputstvima proizvođača. Intervale između svakog punjenja treba pažljivo izračunati kako bi se izbeglo potpuno iscrpljivanje rezervoara, što bi dovelo do ponovne pojave ozbiljne spastičnosti ili pojave simptoma obustave leka koji mogu biti životno ugrožavajući (videti deo *Prestanak terapije*).

Punjenje treba vršiti pod strogim aseptičnim uslovima kako bi se izbegla bilo kakva mikrobiološka kontaminacija ili ozbiljna infekcija centralnog nervnog sistema. Treba da postoji period posmatranja, prilagođen kliničkoj situaciji, nakon svakog punjenja rezervoara ili rukovanja njime.

**Potreban je krajnji oprez prilikom punjenja pumpe za implantaciju koja ima otvor sa direktnim pristupom intratekalnom kateteru, jer direktno ubrizgavanje u kateter može dovesti do predoziranja opasnog po život.**

#### *Prilagođavanje doze: dodatne napomene*

Lek Baklofen Sintetika Intratekalni se mora koristiti sa oprezom kako bi se izbegla prekomerna slabost ili pad kada je određen stepen spastičnosti potreban za uspravno stajanje i uravnotežen hod ili kad spastičnost doprinosi održavanju funkcionalnosti. Možda će biti važno zadržati određen nivo mišićnog tonusa i tolerisati povremene grčeve kako bi se olakšala cirkulatorna funkcija i sprečilo moguće stvaranje tromboze dubokih vena.

Kad god je to moguće, treba prekinuti istovremenu primenu svih oralnih spazmolitika kako bi se izbeglo moguće predoziranje ili neželjene interakcije; po mogućstvu pre započinjanja primene leka Baklofen Sintetika Intratekalni i pod strogim medicinskim nadzorom. Međutim, svako naglo smanjenje ili ukidanje istovremenih antispastičnih lekova treba izbegavati tokom hroničnog lečenja intratekalnom primenom baklofena.

### *Mere opreza za pacijente koji upravljaju vozilima ili rukuju mašinama*

Pacijenti treba da budu posebno oprezni prilikom upravljanja vozilima, rukovanja opasnim mašinama i obavljanja aktivnosti koje mogu biti rizične u slučaju gubitka pažnje.

### *Mere predostrožnosti za određene grupe pacijenata*

Kod pacijenata sa usporenom cirkulacijom cerebrospinalne tečnosti, na primer usled opstrukcije izazvane inflamacijom ili traumom, odložena distribucija leka Baklofen Sintetica Intratekalni može smanjiti antispastičnu efikasnost i pojačati neželjena dejstva.

Pacijenti sa psihotičnim poremećajima, šizofrenijom, konfuzijom ili Parkinsonovom bolešću moraju se oprezno lečiti lekom Baklofen Sintetica Intratekalni i podvrgnuti strogom nadzoru kad god se primeti pogoršanje takvih stanja nakon oralne upotrebe baklofena.

Tokom lečenja lekom Baklofen Sintetica Intratekalni treba pažljivo pratiti pacijente s dodatnim faktorima rizika za samoubistvo. Pacijenti (i njihovi negovatelji) treba da budu upozoreni na potrebu praćenja kliničkog pogoršanja, samoubilačkog ponašanja ili misli, ili neuobičajenih promena u ponašanju, i da odmah potraže medicinski savet ukoliko se ovi simptomi pojave (videti odeljak 4.8).

Pacijenti sa epilepsijom moraju se posebno nadzirati, jer se povremeno mogu pojaviti napadi u slučaju predoziranja, prekida uzimanja lekova ili tokom terapije održavanja terapijskim dozama leka Baklofen Sintetica Intratekalni.

Lek Baklofen Sintetica Intratekalni se mora oprezno primenjivati kod osoba sa istorijom autonomne disrefleksije. Nociceptivna stimulacija ili naglo prekidanje lečenja mogu podstaknuti takve epizode.

Isti oprez potreban je i u slučaju cerebrovaskularne ili respiratorne insuficijencije, jer baklofen može pogoršati takva stanja.

Malo je verovatno da će lek Baklofen Sintetica Intratekalni imati bilo kakav efekat na osnovne bolesti koje nisu povezane sa CNS-om, jer je sistemska bioraspoloživost leka nakon intratekalne primene znatno manja nego kod oralne primene.

Na osnovu zapažanja dobijenih tokom oralne primene baklofena ipak se preporučuje oprez u sledećim slučajevima: gastroduodenalni čir u istoriji bolesti, postojeća hipertoniya sfinktera, oštećenje funkcije bubrega.

Kod pacijenata sa spastičnošću usled povrede glave, preporučuje se da se ne započinje dugotrajna intratekalna terapija lekom Baklofen Sintetica Intratekalni sve dok se simptomi spastičnosti ne stabilizuju (tj. najmanje godinu dana nakon povrede).

Pri oralnoj primeni baklofena zabeleženi su retki slučajevi povišenih vrednosti serumske glutamat-oksalacetat transaminaze (AST), alkalne fosfataze i koncentracije glukoze u krvi.

### *Mere opreza kod pedijatrijskih pacijenata*

Deca treba da imaju dovoljnu telesnu masu da bi mogla da im se ugradi implantabilna pumpa za hroničnu infuziju. Intratekalna primena baklofena u pedijatrijskoj populaciji treba da bude propisana isključivo od strane lekara specijalista sa neophodnim znanjem i iskustvom. Klinički podaci o bezbednosti i efikasnosti primene intratekalnog baklofena kod dece mlađe od četiri godine su veoma ograničeni.

Transkutana implantacija katetera tokom ugradnje pumpe, kao i prisustvo PEG sonde, povećavaju učestalost infekcija kod dece.

### *Žene u reproduktivnom periodu*

S obzirom na potencijalni rizik u slučaju izloženosti tokom trudnoće, žene u reproduktivnom periodu treba da koriste efikasnu kontracepciju tokom terapije (videti odeljak „Plodnost, trudnoća i dojenje“).

### *Poremećaj funkcije bubrega*

Ozbiljna neželjena neurološka dejstva zabeležena su nakon oralne primene baklofena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, stoga se preporučuje poseban oprez pri primeni leka Baklofen Sintetica Intratekalni kod ovih pacijenata. Može biti potrebno da se smanji doza u zavisnosti od kliničkog stanja pacijenta ili stepena smanjene bubrežne eliminacije.

Stariji pacijenti (>65 godina)

Nekoliko pacijenata starijih od 65 godina lečeno je intratekalnom primenom baklofena tokom kliničkih studija bez specifičnih problema. Stariji pacijenti su podložniji neželjenim dejstvima tokom faze titracije pri oralnoj primeni baklofena, što se može odnositi i na lek Baklofen Sintetica Intratekalni. Međutim, budući da se optimalna doza individualno određuje, terapija kod starijih pacijenata verovatno neće predstavljati specifične probleme.

#### *Prestanak terapije*

Naglo prekidanje intratekalne primene baklofena, iz bilo kog razloga, koje se ispoljava povećanom spastičnošću, pruritustom, parestezijom i hipotonijom, dovelo je do posledica koje uključuju hiperaktivno stanje sa brzim nekontrolisanim grčevima, hipertermijom i simptomima u skladu sa neuroleptičkim malignim sindromom (NMS), kao što je konfuzno mentalno stanje i rigidnost mišića. U retkim slučajevima primećena je progresija do napada ili epileptičnog statusa, rabdomiolize, koagulopatije, otkazivanja više organa i smrti. Svi pacijenti koji intratekalno primaju baklofen potencijalno su u riziku od simptoma obustave. Neki klinički simptomi povezani sa prestankom intratekalne primene baklofena mogu da liče na simptome vegetativne disrefleksije, infekcije (sepsa), maligne hipertermije, tahikardije, neuroleptično-malignog sindroma ili drugih stanja povezanih sa hipermetabolizmom ili ekstenzivnom rabdomiolizom.

Pacijenti i njihovi negovatelji moraju biti informisani o važnosti pridržavanja zakazanog punjenja pumpe i moraju znati znake i simptome naglog prekida primene baklofena, posebno one koji se javljaju u ranoj fazi sindroma obustave (npr. prijapizam).

U većini slučajeva, simptomi obustave javljali su se nekoliko sati nakon prekida intratekalne terapije baklofenom. Uobičajeni razlozi za nagli prekid intratekalne primene baklofena uključuju neispravnost katetera (posebno prekid veze), nedovoljnu zapreminu u rezervoaru pumpe, potrošenu bateriju pumpe, kao i disfunkciju pumpe. Prijavljene su disfunkcije pumpe što je imalo za posledicu izmenjenu primenu lekova, što dovodi do pojave simptoma obustave ili smrti. U nekim slučajevima, za grešku može biti odgovoran ljudski faktor ili je on mogao doprineti nastanku problema. Prevencija naglog prekida intratekalne primene baklofena zahteva pažljivo upravljanje programiranjem i nadzorom infuzione pumpe, pridržavanje rasporeda i procedura za dopunjavanje, kao i praćenje alarma pumpe.

Preporučena terapija u slučaju simptoma obustave kod intratekalno primenjivanog baklofena je ponovna intratekalna primena leka Baklofen Sintetica Intratekalni, u istoj ili približnoj dozi koja je korišćena pre prekida terapije. Međutim, ako je ponovni unos leka Baklofen Sintetica Intratekalni odložen, lečenje agonistima GABA receptora, poput oralnog ili enteralnog baklofena ili oralnih, enteralnih ili intravenskih benzodiazepina, može potencijalno sprečiti komplikacije sa smrtnim ishodom. Ne preporučuje se oslanjanje isključivo na oralnu ili enteralnu primenu baklofena kako bi se sprečilo napredovanje simptoma obustave vezanih za intratekalnu primenu baklofena.

**Izuzetno je važno strogo pridržavati se uputstava proizvođača za implantaciju, programiranje pumpe i/ili dopunjavanje rezervoara.**

#### *Inflamatorne mase na vrhovima implantiranog katetera*

Prijavljeni su slučajevi inflamatorne mase na vrhu implantiranog katetera, što može prouzrokovati ozbiljna neurološka oštećenja, uključujući paralizu. Simptomi koji su najčešće povezani sa inflamatornom masom su: 1) smanjeni terapijski odgovor (pogoršanje spastičnosti, ponovna pojava spastičnosti nakon prethodno zadovoljavajuće kontrole, simptomi obustave terapije, slab odgovor na povećanje doze ili često ili veliko povećanje doze), 2) bol, 3) neurološki deficit ili disfunkcija. Lekar treba pažljivo da prati pacijente koji primaju intraspinalnu terapiju radi uočavanja bilo kakvih novih neuroloških znakova ili simptoma. Lekari treba da primene svoju medicinsku procenu pri određivanju optimalnog načina praćenja, prilagođenog zdravstvenim potrebama pacijenata, kako bi identifikovali prodromalne znakove i simptome inflamatorne mase, naročito pri upotrebi magistralno pripremljenih lekova ili mešavina koje sadrže opioide. Kod pacijenata koji se javljaju sa novim neurološkim znacima ili simptomima koji ukazuju na prisustvo inflamatorne mase, možda će biti prikladno potražiti pomoć neurohirurga u zavisnosti od okolnosti, jer mnogi simptomi podsećaju na simptome bolesti kod pacijenata sa teškom spastičnošću. U nekim slučajevima dijagnostički postupci snimanja mogu biti prikladni za potvrđivanje ili isključivanje postojanja inflamatorne mase.

### *Skolioza*

Zabeleženi su slučajevi pojave skolioze ili pogoršanja već postojeće skolioze tokom intratekalne primene baklofena. Tokom primene leka Baklofen Sintetica Intratekalni treba pratiti znakove skolioze.

### *Važna informacija o pomoćnim supstancama*

*Baklofen Sintetica Intratekalni, 2 mg/ml, rastvor za infuziju (10 mg/5 ml)*

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po ampuli, odnosno suštinski je „bez natrijuma”.

*Baklofen Sintetica Intratekalni, 2 mg/ml, rastvor za infuziju (40 mg/20 ml)*

Ovaj lek sadrži 69,3 mg natrijuma po ampuli što odgovara 3,5% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama SZO za odraslu osobu.

## **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

### Sumnja na interakcije zbog kojih se istovremena upotreba ne preporučuje

#### *Levodopa/Inhibitori DOPA-dekarboksilaze*

Istovremena oralna primena baklofena i kombinacije levodopa/inhibitor DOPA-dekarboksilaze povećava rizik od neželjenih reakcija kao što su vizuelne halucinacije, konfuzija, glavobolja i mučnina. Takođe je zabeleženo pogoršanje simptoma Parkinsonove bolesti. Savetuje se oprez pri primeni leka Baklofen Sintetica Intratekalni kod pacijenata koji se leče kombinacijom levodopa/inhibitor DOPA-dekarboksilaze.

### Zabeležene interakcije koje treba uzeti u obzir

#### *Anestetici*

Istovremena intratekalna primena baklofena i opšteg anestetika (npr. fentanil, propofol) može povećati rizik od srčanih poremećaja i moždanog udara. Zbog toga je potreban oprez pri primeni anestetika kod pacijenata koji se leče lekom Baklofen Sintetica Intratekalni.

### Predviđene interakcije i one koje treba uzeti u obzir

#### *Spazmolitici*

Kad god je moguće, treba obustaviti istovremenu primenu svih oralnih spazmolitika kako bi se sprečilo moguće predoziranje ili neželjene interakcije. Poželjno je to učiniti pre početka primene leka Baklofen Sintetica Intratekalni i pod strogim medicinskim nadzorom. Međutim, naglo smanjenje ili prekid istovremene terapije spazmoliticima treba izbegavati tokom dugotrajne terapije lekom Baklofen Sintetica Intratekalni.

#### *Morfijum*

Istovremena primena morfijuma i baklofena je izazvala hipotenziju kod jednog pacijenta. U slučaju primene ove kombinacije ne može se isključiti mogućnost pojave dispneje ili drugih simptoma centralnog nervnog sistema.

Istovremena primena drugih lekova intratekalnim putem nije testirana i nisu dostupne informacije o bezbednosti takvih kombinacija.

#### *Alkohol i druge supstance koje izazivaju depresiju CNS-a*

Depresivni efekat alkohola na centralni nervni sistem i drugih supstanci koje deluju na CNS može biti aditivan efektima leka Baklofen Sintetica Intratekalni. Smanjena budnost može učiniti upravljanje vozilima i rukovanje mašinama opasnim. Treba izbegavati konzumiranje alkoholnih pića i lekova koji sadrže alkohol.

#### *Triciklični antidepresivi*

Istovremeno lečenje oralnom primenom baklofena i tricikličnih antidepresiva može pojačati efekat baklofena i izazvati izraženu hipotoniju mišića. Savetuje se oprez kada se lek Baklofen Sintetica Intratekalni uzima u ovoj kombinaciji.

#### *Antihipertenzivna sredstva*

Kako kombinacija oralno primenjenog baklofena i antihipertenzivnih lekova može uzrokovati pad krvnog pritiska, možda će biti potrebno da se prati krvni pritisak i prilagođava doza antihipertenziva.

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

##### Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste efikasnu kontracepciju tokom terapije.

##### Trudnoća

Ne postoje ili su ograničeni podaci o upotrebi baklofena kod trudnica. Zabeleženi su slučajevi malformacija kod dece koja su bila izložena baklofenu *in utero*, pri čemu su tipovi malformacija slični onima koje su uočene kod životinja (anomalije centralnog nervnog sistema, skeletne anomalije i omfalokele) (videti odeljak 5.3). U slučaju primene oralnog baklofena do porođaja, zabeleženi su slučajevi sindroma obustave (uključujući postnatalne konvulzije) kod novorođenčadi (videti „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka“). Ovaj sindrom može se javiti sa zakašnjenjem i nekoliko dana nakon rođenja.

U slučaju izloženosti tokom trudnoće, mora se sprovesti specijalizovani prenatalni nadzor, sa fokusom na prethodno opisane malformacije. U slučaju izloženosti pri kraju trudnoće, neophodno je sprovesti nadzor i adekvatnu terapiju kod novorođenčeta. Nakon intratekalne primene leka Baklofen Sintetica Intratekalni, u plazmi majke detektovane su male količine baklofena. Baklofen prelazi placentalnu barijeru. Lek Baklofen Sintetica Intratekalni se ne sme koristiti tokom trudnoće, osim ako potencijalna korist ne prevazilazi moguće rizike za fetus.

Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost baklofena pri oralnoj primeni.

##### Dojenje

Nije poznato da li se merljive količine leka mogu detektovati u majčinom mleku kod dojilja koje primaju lek Baklofen Sintetica Intratekalni. Pri oralnim terapijskim dozama, aktivna supstanca prelazi u majčino mleko, ali u tako malim količinama da je verovatno da kod bebe neće doći do pojave neželjenih dejstava.

##### Plodnost

Ciste na jajnicima su palpacijom uočene kod oko 4 % pacijentkinja sa multiplom sklerozom koje su oralno uzimale baklofen do jedne godine. U većini slučajeva, ove ciste su spontano nestajale kako su pacijentkinje nastavljale sa terapijom. Poznato je da se ciste na jajnicima spontano javljaju kod dela zdrave ženske populacije.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja**

Lek Baklofen Sintetica Intratekalni ima veliki uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Konzumiranje alkohola dodatno pojačava ovaj efekat.

Kod nekih pacijenata koji su intratekalno primali baklofen uočeni su depresivni efekti na CNS, poput pospanosti i sedacije. Drugi zabeleženi događaji uključuju ataksiju, halucinacije, diplopiju i simptome obustave. Pacijente sa ovim neželjenim efektima treba savetovati da ne upravljaju vozilima niti rukuju mašinama.

Kod pacijenata na terapiji lekom Baklofen Sintetica Intratekalni, sposobnost za nastavljnje upravljanja vozilima ili rukovanja složenim mašinama treba rutinski da proceni lekar koji vodi terapiju.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Najčešće reakcije uočene tokom intratekalne primene baklofena su: somnolencija, hipotonija, depresija, konvulzije, hipotenzija i dijareja.

Neželjena dejstva su razvrstana prema klasama sistema organa i učestalosti. Unutar svake kategorije učestalosti, neželjena dejstva su prikazana prema opadajućoj ozbiljnosti, u skladu sa sledećom konvencijom: veoma česta ( $\geq 1/10$ ), česta ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremena ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retka ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retka ( $< 1/10000$ ), nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	
Nepoznato	Preosetljivost
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	
Povremeno	Dehidratacija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
Često	Depresija, anksioznost, agitacija, nesаница
Povremeno	Pokušaj samoubistva, suicidalne misli (videti odeljak 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka), halucinacije, paranoja, euforično ponašanje
Nepoznato	Disforija
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	
Veoma često	Somnolencija (posebno u fazi testiranja)
Često	Konvulzije, glavobolja, dizartrija, vrtoglavica/ošamućenost, sedacija, epileptični napadi (posebno nakon naglog prekida lečenja), letargija, parestezija, konfuzija/dezorijentacija
Povremeno	Ataksija, oštećenje pamćenja, nistagmus
Konvulzije i glavobolje se češće javljaju kod pacijenata sa spastičnošću cerebralnog porekla nego kod onih sa spastičnošću spinalnog porekla.	
<i>Poremećaji oka</i>	
Često	Diplopija, zamagljen vid, poremećaj akomodacije
<i>Kardiološki poremećaji</i>	
Povremeno	<u>Bradikardija</u>
<i>Vaskularni poremećaji</i>	
Često	Hipotenzija
Povremeno	Hipertenzija, tromboza dubokih vena, crvenilo lica, bledilo
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	
Često	Respiratorna depresija, pneumonija, dispneja
Nepoznato	Bradipneja
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	
Često	Dijareja, povraćanje, mučnina, konstipacija, smanjen apetit, suva usta, povećano lučenje pljuvačke
Povremeno	Ileus, disfagija, hipogeuzija.
Kod pacijenata sa spastičnošću cerebralnog porekla mučnina i povraćanje su češći nego kod pacijenata sa spastičnošću spinalnog porekla.	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Često	Urtikarija, pruritus, edem lica ili periferni edem
Povremeno	Hiperhidroza, alopecija
<i>Poremećaji mišićno-skeletnog sistema i vezivnog tkiva</i>	
Veoma često	Mišićna hipotonija (posebno u fazi testiranja – kratkotrajni efekti)
Često	Mišićna hipertoniја
Nepoznato	Skolioza (videti odeljak 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog trakta</i>	
Često	Zadržavanje urina, urinarna inkontinencija
Kod pacijenata sa spastičnošću cerebralnog porekla zadržavanje urina je češće nego kod pacijenata sa spastičnošću spinalnog porekla.	
<i>Poremećaji reproduktivnog trakta i dojki</i>	
Često	Seksualna disfunkcija (Lek Baklofen Sintetika Intratekalni može da utiče na erekciju i ejakulaciju. Ovaj efekat je obično reverzibilan nakon prekida

	primene ovog leka)
Nepoznato	Eretilna disfunkcija
<i>Opšti poremećaji i uslovi na mestu primene</i>	
Često	Pireksija, astenija, bol, groznica
Povremeno	Hipotermija
Retko	Simptomi obustave koji mogu biti životno ugrožavajući nakon naglog prekida primene leka (videti u odeljku 4.4, deo <i>Prestanak terapije</i> ).

Zabeležene su neželjene reakcije vezane za način primene (granulomi (inflamatorne mase) na vrhu implantiranog katetera, pomeranje katetera sa mogućim komplikacijama, infekcija na mestu implantacije, meningitis, predoziranje zbog nepravilnog rukovanja sistemom) i u nekim slučajevima uzročna veza sa baklofenom nije mogla biti isključena. Prijavljeni su kvarovi u sistemu i posledične promene u primeni lekova, što je dovelo do simptoma obustave, uključujući smrti (videti odeljak 4.4).

Tokom sprovođenja skrininga utvrđeno je da je prisustvo PEG sonde povećalo učestalost infekcija dubokih tkiva kod dece.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
 Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 fax: +381 (0)11 39 51 131  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Pacijenta treba pažljivo pratiti radi uočavanja znakova i simptoma predoziranja tokom lečenja, posebno u početnoj fazi testiranja i fazi titracije, ali i kada se nastavlja primena leka Baklofen Sintetica Intratekalni nakon kratkog prekida.

Znaci predoziranja mogu se pojaviti iznenada ili postepeno.

##### *Simptomi predoziranja*

Prekomerna mišićna hipotonija, pospanost, ošamućenost, vrtoglavica, sedacija, konvulzije, gubitak svesti, pojačano lučenje pljuvačke, mučnina, povraćanje, tahikardija i tinitus.

Depresija disanja, apneja i koma se javljaju u slučaju velikog predoziranja. Do ozbiljnog predoziranja može doći ako na primer sav sadržaj iz katetera slučajno pređe u intratekalni prostor tokom verifikacije propustljivosti / položaja katetera. Drugi mogući uzroci predoziranja su greške u programiranju, preterano brzo povećanje doze i istovremena oralna terapija baklofenom. Takođe treba proveriti da li je došlo do disfunkcije pumpe.

##### *Terapija*

Ne postoji specifični antidot za lečenje predoziranja lekom Baklofen Sintetica Intratekalni. Obično se preduzimaju sledeće mere:

1. Ispustiti preostali rastvor leka Baklofen Sintetica Intratekalni iz pumpe što je brže moguće.
  2. Ako je potrebno, intubirati pacijente sa respiratornom depresijom, sve dok se lek ne eliminiše.
- Određeni izveštaji ukazuju da fizostigmin može poništiti efekte na centralni nervni sistem, naročito pospanost i respiratornu depresiju.

Međutim, potreban je oprez pri intravenskoj primeni fizostigmina, jer može izazvati epileptične napade, bradikardiju i poremećaje srčane provodljivosti. Može se sprovesti probna primena sa 1–2 mg fizostigmina intravenski tokom 5 do 10 minuta. Tokom tog perioda pacijent mora biti pod strogim nadzorom. Ako pacijent povoljno reaguje, mogu se davati ponovljene doze od 1 mg u intervalima od 30 do 60 minuta, kako bi se održala adekvatna ventilacija i budnost.

Fizostigmin može biti neefektivan u slučajevima teškog predoziranja i pacijentu može biti potrebna primena veštačke ventilacije.

Pod uslovom da lumbalna punkcija nije kontraindikovana, može se razmotriti evakuacija 30-40 ml cerebrospinalnog likvora u ranoj fazi intoksikacije, kako bi se smanjila koncentracija baklofena u likvoru.

Održavanje kardiovaskularne funkcije: Tokom napada: oprezna intravenska primena diazepama.

Fizostigmin se preporučuje isključivo u slučajevima teške toksičnosti koja ne reaguje na suportivne mere. Kod dece se doza od 0,02 mg/kg fizostigmina može primeniti intravenski, brzinom koja ne prelazi 0,5 mg u minuti. Ova doza se može ponavljati u intervalima od 5 do 10 minuta dok se ne postigne terapijski efekat ili dok se ne primeni ukupna doza od 2 mg.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakoterapijska grupa: Mišićni relaksansi, drugi lekovi sa centralnim dejstvom

**ATC šifra:** M03BX01

#### Mehanizam dejstva

Baklofen usporava prenos monosinaptičkih i polisinaptičkog refleksa na spinalnom nivou stimulisanjem GABA<sub>B</sub> receptora.

#### Farmakodinamsko dejstvo

Hemijska struktura baklofena analogna je strukturi gama-aminobuterne kiseline (GABA) koja je inhibitorni neurotransmiter.

Baklofen ne utiče na neuromuskularni prenos. Baklofen ima antinociceptivno dejstvo. Kod neuroloških oboljenja praćenih mišićno-skeletnim spazmima, svojstva baklofena se ispoljavaju ne samo kroz uticaj na refleksne mišićne kontrakcije, već i kao izraženo smanjenje intenziteta bolnih spazama i klonusa.

#### Klinička efikasnost i bezbednost

Baklofen poboljšava pokretljivost pacijenata, obezbeđuje im veću samostalnost i olakšava sprovođenje fizikalne terapije.

Baklofen deluje depresivno na centralni nervni sistem u celini, izazivajući sedaciju, somnolenciju, kao i respiratornu i kardiovaskularnu depresiju.

Takođe je pokazano da baklofen ima dozno-zavisan uticaj na erektilnu disfunkciju kod muškaraca stimulacijom GABA<sub>B</sub> receptora (videti odeljak 4.8).

Lek Baklofen Sintetika Intratekalni se može smatrati alternativom destruktivnim neurohirurškim postupcima.

Kada se primeni direktno u intratekalni prostor baklofen, omogućava kontrolu spastičnosti pri dozama koje su najmanje 400 do 1000 puta manje nego u poređenju sa oralnom primenom.

#### *Intratekalni bolus*

Lek obično počinje da deluje unutar 30 do 60 minuta nakon primene jednokratne intratekalne doze. Maksimalni spazmolitički efekat se javlja približno 4 sata nakon primenjene doze i njegovo delovanje traje 4 do 8 sati. Početak delovanja, maksimalni odgovor i trajanje efekta mogu varirati među pacijentima, u zavisnosti od doze, težine simptoma, kao i načina i brzine primene leka.

## *Kontinuirana infuzija*

Antispastički efekat baklofena započinje 6 do 8 sati nakon početka kontinuirane infuzije i dostiže maksimum u roku od 24 do 48 sati.

### **5.2. Farmakokinetički podaci**

Pri tumačenju sledećih farmakokinetičkih parametara mora se uzeti u obzir intratekalna primena leka i usporena cirkulacija cerebrospinalne tečnosti (CSF).

#### *Resorpcija*

Direktnom infuzijom u cerebrospinalnu tečnost omogućava se izbegavanje procesa resorpcije i omogućava supstanci da dođe u kontakt, putem adsorpcije, sa mestima receptora u leđnom rogu kičmene moždine.

#### *Distribucija*

Nakon jednokratne intratekalne bolus injekcije/kratkotrajne infuzije, volumen distribucije je između 22 i 157 ml, izračunato na osnovu koncentracija prisutnih u likvoru. Kada se primenjuju putem kontinuirane intratekalne infuzije, dnevne doze od 50 do 1200 mikrograma dovode do postizanja koncentracije baklofena u stanju ravnoteže od 130–1240 nanograma/ml u lumbalnoj cerebrospinalnoj tečnosti. Na osnovu poluvremena eliminacije izmerenog u cerebrospinalnoj tečnosti, stabilne koncentracije se dostižu u roku od 1 do 2 dana. Tokom intratekalne infuzije, koncentracija u plazmi ne prelazi 5 nanograma/ml, što potvrđuje spor prolazak baklofena kroz krvno-moždanu barijeru.

#### *Eliminacija*

Nakon jedne intratekalne bolus injekcije/kratkotrajne infuzije od 50 do 135 mikrograma baklofena, poluvreme eliminacije iz cerebrospinalnog likvora kreće se u rasponu od 1 do 5 sati. Poluvreme eliminacije baklofena iz cerebrospinalnog likvora u stanju dinamičke ravnoteže nije utvrđeno.

Prosečni klirens likvora je približno 30 ml/sat nakon pojedinačne bolus injekcije i kontinuirane infuzije u lumbalni subarahnoidalni prostor pomoću implantrane pumpe.

Tokom kontinuirane intratekalne infuzije, kada se postigne stanje ravnoteže, gradi se gradijent koncentracije baklofena u rasponu između 1,8: 1 i 8,7: 1 (prosek = 4: 1) između lumbalnog cerebrospinalnog likvora i subarahnoidalnog cisternalnog cerebrospinalnog likvora. Ovo je od kliničke važnosti, jer se spastičnost donjih ekstremiteta može efikasno lečiti bez velikog uticaja na gornje ekstremitete, sa manje negativnih efekata koji zahvataju centralni nervni sistem zbog delovanja leka na moždane centre.

### Posebne populacije

#### *Stariji pacijenti*

Nisu dostupni farmakokinetički podaci koji se odnose na starije pacijente nakon intratekalne primene baklofena. Podaci su pokazali da je kod starijih pacijenata eliminacija sporija nakon primene jedne doze oralne formulacije, ali da je sistemska izloženost baklofenu slična onoj koja se primećuje i kod mladih odraslih osoba. Međutim, ekstrapolacija ovih rezultata na terapiju sa višestrukim dozama ukazuje da ne postoji značajna razlika u farmakokinetici između mladih odraslih i starijih pacijenata.

#### *Pedijatrijska populacija*

Pedijatrijski pacijenti (uzrasta od 8 do 18 godina) koji su dugotrajno primali baklofen putem intratekalne infuzije u dozama od 77-400 mikrograma/dan imali su koncentracije u plazmi od 10 nanograma/ml ili manje.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka koji se odnose na pacijente sa oštećenjem funkcije jetre nakon primene leka Baklofen Sintetika Intratekalni. Međutim, s obzirom na to da jetra nema značajnu ulogu u metabolizmu baklofena, malo je verovatno da bi njegova farmakokinetika bila promenjena u klinički značajnoj meri kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka koji se odnose na pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega nakon primene leka Baklofen Sintetica Intratekalni. S obzirom na to da se baklofen u najvećoj meri izlučuje nepromenjen putem bubrega, ne može se isključiti akumulacija nepromenjenog leka kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude. Ovi podaci potiču iz konvencionalnih studija toksičnosti pri ponovljenim dozama i genotoksičnosti.

Dvogodišnja studija na pacovima (oralna primena) pokazala je da baklofen nije kancerogen. U ovoj studiji uočeno je dozno-zavisno povećanje učestalosti pojave cista na jajnicima, kao i manje izraženo povećanje učestalosti hipertrofije i/ili hemoragije nadbubrežnih žlezda.

Na osnovu rezultata studija na pacovima sa oralnom primenom, malo je verovatno da intratekalna primena baklofena utiče na plodnost ili pre- i postnatalni razvoj. Baklofen nije teratogen kod miševa, pacova ni kunića pri dozama koje su najmanje 34 puta veće od maksimalnih doza primenjenih intratekalno (izraženo u mg/kg).

Oralno primenjen baklofen povećava učestalost omfalokele (ventralne hernije) kod fetusa pacova kojima je primenjena doza 135 puta veća od maksimalne humane doze (mg/kg) primenjene intratekalno. Ova anomalija nije uočena kod miševa niti kunića.

Oralna primena baklofena usporava fetalni rast (osifikaciju) kod pacova i kunića pri dozama koje su takođe izazivale toksičnost kod skotnih ženki. Nakon intraperitonealne primene velikih doza, baklofen je izazvao proširenje vertebralnih lukova kod fetusa pacova.

Velike oralne doze baklofena takođe su povećale učestalost neosifikovanih jezgara falangi prednjih i zadnjih ekstremiteta kod fetusa kunića.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Natrijum-hlorid  
Voda za injekcije

### **6.2. Inkompatibilnost**

Utvrđena je inkompatibilnost glukoze sa baklofenom jer između ove dve supstance dolazi do hemijske reakcije.

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

### **6.3. Rok upotrebe**

5 godina

Sa mikrobiološke tačke gledišta, lek se mora upotrebiti odmah nakon otvaranja.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Ne čuvati u frižideru i ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti. Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

**Baklofen Sintetica Intratekalni, 2 mg/ml, rastvor za infuziju, 10 mg/5 ml**

Unutrašnje pakovanje je jednodelna ampula od providnog, bezbojnog stakla tip I hidrolitičke otpornosti, zapremine 5 mL koja sadrži 5 mL rastvora za infuziju.

Ampula može ili ne mora biti upakovana u intermedijerno blister pakovanje. Blister nije u kontaktu sa lekom i pruža dodatnu zaštitu tokom transporta

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 10 ampula i Uputstvo za lek

### **Baklofen Sintetica Intratekalni, 2 mg/ml, rastvor za infuziju, 40 mg/20 ml**

Unutrašnje pakovanje je jednodelna ampula od providnog, bezbojnog stakla tip I hidrolitičke otpornosti, zapremine 20 ml koja sadrži 20 ml rastvora za infuziju.

Ampula može ili ne mora biti upakovana u intermedijerno blister pakovanje. Blister nije u kontaktu sa lekom i pruža dodatnu zaštitu tokom transporta.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 ampulu i Uputstvo za lek.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka**

Za jednokratnu primenu.

*Uputstvo za upotrebu/Napomene u vezi sa rukovanjem*

Rastvore za parenteralnu upotrebu uvek treba pre primene vizuelno pregledati, radi potvrde odsustva vidljivih čestica ili promene boje, ukoliko to rastvor ili pakovanje omogućavaju.

### a) Specifična uputstva o načinu primene

Lek Baklofen Sintetica Intratekalni je namenjen za intratekalnu upotrebu, u obliku injekcija ili kontinuirane infuzije, i mora se primenjivati u skladu sa tehničkim specifikacijama koje prate odgovarajući infuzioni sistem.

### b) Koncentracija

Izbor koncentracije koju treba koristiti zavisi od ukupne potrebne pacijentu, kao i od minimalne brzine infuzije koju pumpa može obezbediti. Specifične preporuke dostupne su u uputstvu proizvođača pumpe.

### c) Razblaživanje

Kada je potrebno pripremiti koncentracije koje se razlikuju od 0,05 mg/ml ili 2 mg/ml, lek Baklofen Sintetica Intratekalni se mora razblažiti u aseptičnim uslovima koristeći sterilni rastvor natrijum-hlorida za injekcije bez konzervansa.

### d) Sistemi za primenu leka

Za dugotrajnu primenu leka Baklofen Sintetica Intratekalni preporučuje se upotreba implantabilnih sistema sa EU sertifikatom. Primer takvog sistema je Medtronic SynchroMed® programabilna pumpa sa infuzionim sistemom za primenu parenteralnih lekova, koja predstavlja implantabilni uređaj sa rezervoarom za ponovno punjenje, koji se ugrađuje pod lokalnom ili opštom anestezijom u potkožni džep, najčešće u predeo trbušnog zida. Sistem je povezan sa intratekalnim kateterom koji supkutano vodi do subarahnoidalnog prostora.

Potvrđena je kompatibilnost leka Baklofen Sintetica Intratekalni sa programabilnim infuzionim sistemom Medtronic SynchroMed® tokom perioda od 180 dana.

Detalje u vezi sa ovim sistemom možete dobiti od ovlašćenog predstavnika proizvođača u Republici Srbiji:

### **MEDTRONIC SRBIJA D.O.O.**

Predstavništvo, Bul. Zorana Đinđića 64a, 11000 Beograd, Srbija

Pre upotrebe drugih sistema za kontinuiranu intratekalnu primenu potrebno je osigurati da tehničke specifikacije, kao i hemijska stabilnost baklofena u rezervoaru sistema, ispunjavaju uslove potrebne za intratekalnu primenu leka Baklofen Sintetica Intratekalni.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

UNI-CHEM DOO.,

Crnotravska 27, Beograd

## **8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

*Baklofen Sintetica Intratekalni, 2 mg/ml, rastvor za infuziju (10 mg/5 ml): 000461177 2023*

*Baklofen Sintetica Intratekalni, 2 mg/ml, rastvor za infuziju (40 mg/20 ml): 000461095 2023*

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 06.04.2026.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

April, 2026.