

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

FEZEA<sup>®</sup>, 10 mg, tablete

FEZEA<sup>®</sup>, 25 mg, tablete

INN: baklofen

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*FEZEA, 10 mg, tablete:* Jedna tableta sadrži 10 mg baklofena.

*FEZEA, 25 mg, tablete:* Jedna tableta sadrži 25 mg baklofena.

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

*FEZEA, 10 mg, tablete:* Bele, bikonveksne, okrugle tablete prečnika 5,5 mm sa podeonom linijom na jednoj strani. Tableta se može deliti na dve jednake doze.

*FEZEA, 25 mg, tablete:* Bele, ravne tablete sa iskošenim ivicama, prečnika 8,1 mm i sa dve unakrsne podeone linije na jednoj strani. Tableta se može deliti na dve jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Spastičnost skeletne muskulature prouzrokovana npr. multiplom sklerozom, cerebralnom paralizom, degenerativnim, traumatskim, neoplastičnim lezijama ili lezijama uzrokovanim infekcijama u centralnom nervnom sistemu.

#### *Pedijatrijska populacija*

Lek FEZEA je indikovano za simptomatsko lečenje spastičnosti cerebralnog porekla, posebno ako je ona uzrokovana infantilnom cerebralnom paralizom, ali i nakon cerebrovaskularnih povreda ili kod neoplastičnih ili degenerativnih bolesti mozga.

Lek FEZEA je indikovano i za simptomatsko lečenje mišićnih spazama koji se javljaju kod bolesti kičmene moždine infektivnog, degenerativnog, traumatskog, neoplastičnog ili nepoznatog porekla, kao što su multipla skleroza, spastična spinalna paraliza, amiotrofična lateralna skleroza, traumatska paraplegija ili parapareza, transverzalni mijelitis, siringomijelija i kompresija kičmene moždine.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

Lek FEZEA se mora postepeno uvoditi kako bi se u najvećoj mogućoj meri izbegle neželjene reakcije, a konačna doza se prilagođava svakom pacijentu pojedinačno tako da se primenjuje najmanja moguća doza sa kojom se postiže optimalni odgovor na lečenje. Cilj lečenja je smanjenje klonusa, spazma fleksora i ekstenzora te spastičnosti, dok se istovremeno zadržava dovoljan tonus mišića koji omogućuje aktivne pokrete.

Ako nema očiglednih korisnih efekata u roku od 6 do 8 nedelja nakon postizanja maksimalne doze, potrebno je doneti odluku da li treba nastaviti terapiju lekom FEZEA.

Kada se prekida lečenje lekom FEZEA, doza se uvek mora postepeno smanjivati tokom vremena od oko

1-2 nedelje, osim u situacijama kada je došlo do akutnog predoziranja ili ako je došlo do ozbiljnih neželjenih reakcija (videti odeljak 4.4).

*Opšte smernice za odrasle:* Terapija se po pravilu započinje dozom od 15 mg na dan, ako je moguće podeljenom u 2-4 doze, a koja se naknadno povećava za 15 mg/dan u 3-dnevnim intervalima, sve dok se ne postigne potrebna dnevna doza. Ona se obično kreće između 30 i 75 mg dnevno. Treba napomenuti da je klinički efekat odlučujući za veličinu doze. Zbog toga može biti opravdano da se u pojedinačnim slučajevima gore navedena granica doziranja poveća, kao i smanji (videti odeljak 4.4).

#### Posebne populacije pacijenata

##### *Pedijatrijska populacija*

Terapija se po pravilu mora započeti vrlo malom dozom (koja odgovara količini od približno 0,3 mg/kg telesne mase dnevno), podeljenom u 2-4 doze (ako je moguće podeljenom u 4 doze).

Dozu je potrebno oprezno povećavati u intervalima od oko 7 dana dok ne bude optimalna za individualne potrebe deteta. Uobičajena dnevna doza održavanja iznosi od 0,75 do 2 mg/kg telesne mase. Ukupna dnevna doza ne sme biti veća od 40 mg/dan kod dece mlađe od 8 godina. Deca starija od 8 godina smeju dobiti maksimalnu dnevnu dozu od 60 mg.

Lek FEZEA nije namenjen za primenu kod dece telesne mase manje od 33 kg.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nisu sprovedena kontrolisana ispitivanja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega koji su na terapiji lekom FEZEA.

Pacijentima sa oštećenjem funkcije bubrega ili onima na trajnoj hemodijalizi, treba u slučaju razmatranja uvođenja terapije, propisati malu dozu, npr. 5 mg/dan.

Lek FEZEA se pacijentima u krajnjem stadijumu bubrežne insuficijencije sme propisivati samo ukoliko potencijalna korist prevazilazi moguće rizike primene leka. Ove pacijente treba pažljivo pratiti da bi se postavila dijagnoza ranih simptoma toksičnosti (npr. somnolencija, letargija) (videti odeljke 4.4 i 4.9).

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Nisu sprovedena ispitivanja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre koji su na terapiji lekom FEZEA. Aktivna supstanca leka FEZEA, baklofen, ne metaboliše se u značajnoj meri putem jetre nakon oralne primene, ali svejedno bi mogla povećati vrednost enzima jetre. Zbog toga treba biti oprezan prilikom propisivanja leka FEZEA pacijentima sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.4).

##### *Stariji pacijenti (≥65 godina)*

Stariji pacijenti su podložniji neželjenim reakcijama. U skladu sa tim, u takvim slučajevima je potrebno uspostaviti oprezan raspored doziranja, a pacijent mora da bude pod redovnim nadzorom.

##### *Pacijenti sa spastičnošću cerebralnog porekla*

Pacijenti sa spastičnošću cerebralnog porekla su podložniji neželjenim reakcijama. U skladu sa tim, u takvim slučajevima je potrebno uspostaviti oprezan raspored doziranja, a pacijent mora da bude pod redovnim nadzorom.

##### *Kontrola terapije*

Kod pacijenata koji imaju oboljenje jetre i šećernu bolest treba redovno obavljati laboratorijske analize kako bi se isključilo delovanje leka na osnovnu bolest.

Prolazne neželjene reakcije mogu se ublažiti ili eliminisati smanjenjem doze.

#### Način primene

Tablete uzimati uz obrok ili zajedno sa čašom mleka, kako bi se sprečile digestivne tegobe. Ako je potrebno, tablete se mogu prelomiti. Tableta se može deliti na jednake doze.

### 4.3. Kontraindikacije

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

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

Potreban je poseban oprez kod pacijenata sa paralizom disajne muskulature, jer lek FEZEA kod njih može još više smanjiti ventilaciju.

Potreban je oprez i kod lečenja pacijenata sa peptičkim ulkusom, cerebrovaskularnom bolešću, respiratornom ili insuficijencijom jetre, kao i kod pojave hipertonijske sfinktera mokraćne bešike.

Baklofen treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, a kod pacijenata u krajnjem stadijumu bubrežne insuficijencije se sme primenjivati samo ukoliko potencijalna korist prevazilazi moguće rizike primene leka (videti odeljak 4.2). Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega koji su oralno uzimali baklofen u dozi većoj od 5 mg dnevno, i kod pacijenata u završnom stadijumu bubrežne insuficijencije lečenih hroničnom hemodijalizom koji su uzimali dozu od 5 mg dnevno, primećeni su neurološki znaci i simptomi predoziranja, uključujući kliničke manifestacije toksične encefalopatije (npr. konfuzija, dezorjentisanost, somnolencija i snižen nivo svesti). Pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega treba pažljivo pratiti u cilju brzog postavljanja dijagnoze ranih simptoma toksičnosti.

Potreban je poseban oprez kada se baklofen primenjuje u kombinaciji sa lekovima koji mogu značajno uticati na funkciju bubrega. Potrebno je pažljivo pratiti funkciju bubrega i prilagoditi dnevnu dozu leka FEZEA kako bi se sprečila toksičnost baklofena.

Osim prekida terapije, potrebno je razmotriti primenu hemodijalize kod pacijenata sa teškom toksičnošću izazvanom baklofenom. Hemodijaliza efikasno uklanja baklofen iz tela, ublažava kliničke simptome predoziranja i skraćuje vreme oporavka kod tih pacijenata.

Kod pacijenata sa epilepsijom je potrebno uzeti u obzir da baklofen može smanjiti prag za nastanak konvulzija. Potrebno je oprez kod istovremene primene sa antihipertenzivima, jer baklofen može prouzrokovati sniženje krvnog pritiska.

Kod starijih pacijenata sa spastičnim stanjima cerebralnog porekla neželjene reakcije se češće javljaju na početku terapije. Baklofen u takvim slučajevima treba propisivati sa posebnim oprezom.

Kod pacijenata lečenih baklofenom prijavljeni su slučajevi suicida i događaja povezanih sa suicidom. U većini slučajeva pacijenti su imali dodatne faktore rizika povezane sa povećanim rizikom od suicida, uključujući poremećaje u vezi sa upotrebom alkohola, depresiju i/ili anamnezu prethodnih pokušaja suicida. Pacijenta sa dodatnim faktorima rizika za suicid treba pažljivo pratiti tokom primene leka FEZEA. Pacijente (kao i osobe koje se staraju o njima) treba upozoriti da je potrebno praćenje zbog moguće pojave kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili misli, ili neuobičajenih promena u ponašanju pa ih treba upozoriti da, ukoliko se pojave ti simptomi, odmah potraže savet lekara.

Kod upotrebe baklofena su prijavljeni slučajevi pogrešne primene leka, zloupotrebe leka i zavisnosti. Kod pacijenata sa anamnezom zloupotrebe supstanci koje izazivaju zavisnost potreban je oprez pri primeni leka i takve pacijente treba pratiti kako bi se uočili simptomi zloupotrebe, pogrešne upotrebe ili zavisnosti od baklofena, npr. povećanje doze leka, ponašanje kojim pacijent pokušava da dobije lek (engl. *drug-seeking*), razvoj tolerancije.

Baklofen može da dovede do pogoršanja psihičkog stanja. Prekid primene leka FEZEA treba sprovoditi postepeno tokom 1-2 nedelje kako bi se izbegao mehanizam povratne sprege (prolazno pogoršanje spastičnosti).

Kod naglog prekida primene leka, posebno nakon dugotrajne terapije, prijavljene su halucinacija, konfuzije, anksioznosti, manična i paranoidna stanja, rabdomioliza kao i tahikardija, koje nestaju kada se ponovo uzme lek. Čak je prijavljen i *status epilepticus*.

Nakon intrauterine izloženosti baklofenu koji je primenjivan oralnim putem su prijavljeni simptomi obustave leka uključujući postnatalne konvulzije kod novorođenčeta. Ukoliko se pojave simptomi obustave kod novorođenčeta, kao mera opreza u kontroli i prevenciji reakcija obustave prouzrokovanih baklofenom, može pomoći primena baklofena uz postepeno smanjenje doze (videti odeljak 4.6).

Za intratekalnu formulaciju baklofena je prijavljeno da kliničke karakteristike apstinencije mogu da izgledaju kao autonomna disrefleksija, infekcija (sepsa), maligna hipertermija, neuroleptički maligni sindrom ili druga stanja povezana sa hipermetaboličkim stanjima ili sistemskom rabdomiolizom.

Postoje vrlo ograničeni klinički podaci o primjeni baklofena kod dece mlađe od godinu dana. Primena u ovoj populaciji pacijenata mora da se zasniva na proceni lekara da potencijalna korist prevazilazi moguće rizike primene leka.

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

Uočene interakcije koje treba uzeti u obzir su:

##### Levodopa/inhibitor dekarboksilaze (karbidopa)

Kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću koji su na istovremenoj terapiji lekom FEZEA i levodopom (samom ili u kombinaciji sa inhibitorom dekarboksilaze, karbidopom) prijavljeni su slučajevi konfuzije, halucinacija, glavobolja, mučnine i agitacije. Prijavljeno je takođe i pogoršanje simptoma Parkinsonove bolesti. Zbog toga je potreban oprez prilikom istovremene primene leka FEZEA i levodope/karbidope.

##### Lekovi koji dovode do depresije centralnog nervnog sistema (CNS)

Može se javiti povećana sedacija kada se lek FEZEA uzima istovremeno sa drugim lekovima koji dovode do depresije CNS-a, uključujući druge mišićne relaksanse (npr. tizanidin), sintetske opijate, ili sa alkoholom (videti odeljak 4.7). Rizik od respiratorne depresije takođe je povećan. Osim toga, zabeležena je hipotenzija kod istovremene primene morfina i intratekalnog baklofena.

##### Lekovi koji deluju na CNS

Lek FEZEA može pojačati depresivno delovanje alkohola i drugih supstanci na CNS.

##### Litijum

Istovremena primena leka FEZEA i litijuma dovela je do pogoršanih hiperkinetičkih simptoma. Zbog toga je potreban oprez prilikom istovremene primene leka FEZEA i litijuma.

##### Antihipertenzivi

Istovremena primena leka FEZEA i antihipertenziva može da dovede do sniženja krvnog pritiska, zbog čega može biti potrebno kontrolisati krvni pritisak i prilagoditi dozu antihipertenziva.

##### Lekovi koji utiču na funkciju bubrega

Lekovi koji utiču na funkciju bubrega mogu da smanje izlučivanje baklofena, što može da dovede do pojave toksičnih efekata (videti odeljak 4.4).

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

Nema podataka koji bi ukazivali na neku posebnu preporuku kod žena reproduktivnom periodu.

##### Trudnoća

Nema odgovarajućih i dobro kontrolisanih ispitivanja sprovedenih kod trudnica. Baklofen prolazi kroz

placentalnu barijeru i treba ga koristiti tokom trudnoće samo ako je korist za majku veća od mogućih rizika za plod. Ispitivanja sprovedena na životinjama pokazala su da baklofen povećava učestalost omfalokele (ventralne hernije).

Nakon intrauterine izloženosti baklofenu koji je primenjivan oralnim putem su prijavljeni simptomi obustave leka uključujući postnatalne konvulzije kod novorođenčeta (videti odeljak 4.4).

#### Dojenje

Ograničeni podaci ukazuju da se baklofen izlučuje u majčino mleko u malim količinama i ne očekuju se neželjena dejstva kod novorođenčadi, posebno ako su starija od 2 meseca.

#### Plodnost

Nema dostupnih podataka o uticaju baklofena na plodnost kod ljudi. Kod pacova, baklofen nije imao štetan uticaj na plodnost mužjaka ili ženki pri dozama koje nisu bile toksične za skotnu ženku.

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

Tokom terapije ovim lekom mogu da se jave vrtoglavica, sedacija, somnolencija i poremećaji vida (videti odeljak 4.8) koji mogu imati uticaj na reakcije pacijenta. To je važno uzeti u obzir kad je potrebna povećana pažnja, npr. kod vožnje automobila. Lek FEZEA treba primenjivati sa oprezom kada je potreban odgovarajući tonus mišića za omogućavanje aktivnog kretanja.

### 4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva (Tabela 1) se uglavnom javljaju na početku lečenja (npr. somnolencija i umor) ako se doza naglo povećava ili ako se koriste velike doze.

Sledeća neželjena dejstva navedena u tabeli ispod su prijavljena u kliničkim ispitivanjima i kliničkoj primeni.

Učestalost javljanja neželjenih dejstava definisana je kao: veoma česta ( $\geq 1/10$ ), česta ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), povremena ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), retka ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), veoma retka ( $< 1/10.000$ ), nepoznata (učestalost nije moguće proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 1. Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sistem organa	Učestalost	Neželjena reakcija
<i>Ispitivanja</i>	Retko	Povećanje koncentracije glukoze u krvi
<i>Kardiološki poremećaji</i>	Retko	Palpitacije, bolovi u grudima
	Nepoznato	Bradikardija
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Često	Hipotenzija
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Veoma često	Pospanost
	Često	Glavobolja
	Retko	Epileptički napadi, parestezija, dizartrija, poremećaji koordinacije, tremor, ukočenost, distonija, ataksija, povećana spastičnost, poremećaj čula ukusa, sinkopa
	Nepoznato	Sindrom apneje u snu*
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	Povremeno	Mišićna slabost
	Retko	Mialgija
<i>Poremećaji oka</i>	Retko	Zamagljen vid, nistagmus, strabizam, mioza
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Često	Depresija disanja
	Retko	Dispneja

<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Često	Mučnina, povraćanje, konstipacija, dijareja
	Retko	Suva usta
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	Povremeno	Polakisurija
	Retko	Dizurija, enureza
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	Povremeno	Seksualni poremećaji
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Povremeno	Osip, pruritus
	Nepoznato	Urtikarija
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	Često	Vrtoglavica
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Često	Umor
	Povremeno	Znojenje, povećanje telesne mase, edem zglobova
	Veoma retko	Hipotermija
	Nepoznato	Sindrom obustave leka** (videti odeljak 4.4)
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Retko	Povećanje vrednosti transaminaza Povećanje vrednosti alkalne fosfataze
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Često	Konfuzija, nesаница
	Povremeno	Noćne more
	Retko	Euforija, ushićenje, depresija, halucinacije (posebno kod starijih osoba)

\* Nakon primene velikih doza baklofena ( $\geq 100$  mg) kod pacijenata koji su zavisni od alkohola primećeni su slučajevi sindroma centralne apneje u snu.

\*\* Simptomi obustave leka uključujući postnatalne konvulzije su prijavljeni kod novorođenčadi nakon intrauterine izloženosti baklofenu koji je primenjivan oralnim putem.

Kod pacijenata sa anamnezom psihijatrijske bolesti ili kardiovaskularne bolesti (npr. moždani udar), kao i kod starijih pacijenata, neželjene reakcije mogu imati ozbiljan oblik. Često je teško razdvojiti neuropsihijatrijske poremećaje koji se javljaju kao neželjena reakcija tokom upotrebe leka od bolesti koja se leči.

#### 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**

Znaci predoziranja mogu se javiti postepeno ili naglo.

### *Znaci predoziranja:*

Simptomi: somnolencija, smanjen nivo svesti, koma, respiratorna depresija. Konfuzija, halucinacije, agitacija, konvulzije, mioklonus, mišićna hipotonija. Depresija disanja, apneja. Bradikardija, AV blok. Supraventrikularna tahikardija, supraventrikularna ekstrasistola (SVES), ventrikularna ekstrasistola (VES), hipotonija ili hipertoniya. Hipotermija. Mioza ili midrijaza. Rabdomioliza i bubrežna insuficijencija. Reverzibilno oštećenje funkcije bubrega. Mučnina, povraćanje i dijareja. Tinitus.

### *Lečenje predoziranja:*

Antidot za lečenje ne postoji, nego je potrebno poduzeti suportivne mere i simptomatsko lečenje. Ukoliko je opravdano, potrebno je izvršiti ispiranje želuca i primenu aktivnog uglja. Može se dati atropin u slučaju pojave bradikardije i pada krvnog pritiska. Kod supraventrikularne tahikardije može se primeniti verapamil ili probno adenozin. Simptomatska terapija: intubacija, veštačko disanje, u slučaju hipotenzije treba primeniti tečnost intravenskim putem, sniziti položaj glave i po potrebi primeniti noradrenalin. Kod depresije disanja nakon intratekalnog predoziranja može se primeniti fizostigmin. Moguća je hemodijaliza, posebno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Mišićni relaksansi (miorelaksansi), Ostali miorelaksansi sa centralnim delovanjem

**ATC šifra:** M03BX01

#### Mehanizam dejstva

Baklofen je hemijski analog inhibitornog neurotransmitera gama-aminobuterne kiseline (GABA). Kliničke studije pokazuju da baklofen inhibira prenos monosinaptičkih i polisinaptičkih refleksa na spinalnom nivou, verovatno stimulisanjem GABA<sub>B</sub>-receptora. To dovodi do smanjenog oslobađanja ekscitacijskih aminokiselina glutamata i aspartata. Baklofen ne utiče na neuromuskularni prenos, ali pokazuje antinociceptivno delovanje te ublažava bolne spazme, automatizme i klonuse.

### **5.2. Farmakokinetički podaci**

#### Resorpcija

Baklofen se resorbuje brzo i potpuno. Maksimalna koncentracija se postiže nakon otprilike 2 sata. Kod primene pojedinačne doze od 10, 20 i 30 mg baklofena postižu se sledeće PIK koncentracije u plazmi: 180, 340 odnosno 650 nanogram/mL. Baklofen se za proteine plazme vezuje oko 30%.

#### Distribucija

Prividni volumen distribucije iznosi 0,7 l/kg. Koncentracija baklofena u cerebrospinalnoj tečnosti iznosi oko 10% od koncentracije u plazmi. Poluvreme eliminacije u plazmi iznosi oko 3-4 sata.

#### Biotransformacija

Baklofen se izlučuje uglavnom u nepromenjenom obliku. Tokom 72 sata se oko 75% primenjene doze izlučuje putem bubrega, a 25% stolicom. Glavni metaboliti su inaktivni.

#### Eliminacija

Izlučivanje je brzo, a od primenjene doze tokom jednog dana izluči se 80%, a tokom tri dana 100%.

#### Posebne populacije pacijenata

##### *Stariji pacijenti (>65 godina)*

Pri pojedinačnoj dozi stariji pacijenti pokazuju (n= 12, 69 – 81 godina) nešto manje poluvreme eliminacije i manju maksimalnu koncentraciju u plazmi, ali sličnu vrednost PIK baklofena u poređenju sa odraslim osobama mlađima od 65 godina.

### *Pedijatrijska populacija*

Nakon primene tablete baklofena od 2,5 mg kod osmoro dece (uzrasta od 2 do 12 godina), maksimalna koncentracija u plazmi ( $C_{max}$ ) od  $62,8 \pm 28,7$  nanogram/mL je izmerena u toku 1-2 sata. Srednja vrednost klirensa iz plazme je 315,9 mL/sat/kg. Prividni volumen distribucije je 2,58 L/kg. Poluvreme eliminacije je približno 5 sati.

### *Oštećenje funkcije jetre*

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za pacijente sa oštećenjem funkcije jetre nakon primene baklofena. Međutim, nije verovatno da bi se farmakokinetika klinički značajno promenila kod pacijenata sa oštećenjem jetre, s obzirom na to da jetra nije primarni put eliminacije baklofena.

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nema dostupnih kontrolisanih farmakokinetičkih ispitivanja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega nakon primene baklofena. Baklofen se uglavnom eliminiše nepromenjen putem urina i ne može se isključiti nakupljanje baklofena. Mali broj podataka koji se odnose na pacijente koji su na hroničnoj hemodijalizi ili imaju kompenzovanu bubrežnu insuficijenciju, ukazao je na značajno povećane koncentracije baklofena u plazmi, pa je potrebno razmotriti prilagođavanje doze na osnovu koncentracije u plazmi.

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

### Reproduktivna toksičnost

Pokazano je da baklofen primenjen oralnim putem ne utiče negativno na plodnost ili postnatalni razvoj kod pacova pri dozama koje nisu bile toksične za skotnu ženku. Baklofen nije teratogen kod miševa, pacova ili kunića pri dozama koje su najmanje 2,1 puta veće od maksimalne oralne doze za odrasle u mg/kg. Pokazano je da baklofen koji se primenjuje oralnim putem povećava incidencu omfalokele (ventralne kile) kod fetusa pacova koji su primali približno 8,3 puta više od maksimalne oralne doze za odrasle u mg/kg. Takav poremećaj nije bio uočen kod miševa ili kunića. Pokazano je da baklofen primenjen oralnim putem prouzrokuje usporen rast ploda (osifikaciju) pri dozama koju su takođe prouzrokovale maternalnu toksičnost kod pacova i kunića.

### Mutagenost i karcinogenost

Baklofen nije pokazao mutageni ni genotoksični potencijal u ispitivanjima na bakterijama, ćelijama sisara, kvasnicama i kineskim hrčcima. Dokazi ukazuju da je malo verovatno da će baklofen imati mutageni efekat. Dvogodišnja ispitivanja koja su sprovedena na pacovima (oralna primena) su pokazala da baklofen nije karcinogen. Primećeno je dozno zavisno povećanje incidence pojave cista na jajnicima i manje izraženo povećanje i/ili krvarenje u nadbubrežnoj žlezdi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

celuloza, mikrokristalna PH102;  
magnezijum-stearat;  
povidon K-30;  
skrob, kukuruzni.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

*FEZEA, 10 mg, tablete:* 30 meseci.  
*FEZEA, 25 mg, tablete:* 3 godine.



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

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

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

*FEZEA, 10 mg, tablete:*

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC//Al blister, koji sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 5 blistera sa po 10 tableta (ukupno 50 tableta) i Uputstvo za lek.

*FEZEA, 25 mg, tablete:*

Unutrašnje pakovanje je PVC//Al blister, koji sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 5 blistera sa po 10 tableta (ukupno 50 tableta) i Uputstvo za lek.

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

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

#### **7. NOSILAC DOZVOLE**

MAKPHARM D.O.O., Beograd - Novi Beograd, Bulevar Milutina Milankovića 1K

#### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

*FEZEA, 10 mg, tablete:* 515-01-05107-21-001

*FEZEA, 25 mg, tablete:* 515-01-05109-21-001

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

Datum prve dozvole: 12.09.2023.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Septembar, 2023.