

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Baclofene Molteni 10 mg/20 ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Baclofene Molteni 10 mg/20 ml soluzione per infusione

1 ml di soluzione per infusione contiene 0,5 mg (500 mcg) di baclofene, 3,5 mg di sodio.

1 fiala contiene 10 mg (10.000 mcg) di baclofene, 70 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Soluzione limpida ed incolore in fiale

Il pH della soluzione è compreso tra 5,5 e 6,8.

L'osmolarità della soluzione è compresa tra 270 e 300 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Baclofene Molteni è indicato nei pazienti affetti da grave spasticità cronica associata a trauma, sclerosi multipla, o altre patologie del midollo spinale che non rispondono al baclofene e/o ad altri agenti antispastici somministrati per via orale e/o nei pazienti che abbiano effetti collaterali non tollerabili causati da antispastici orali somministrati a dosi terapeutiche.

Baclofene Molteni è stato impiegato con successo nei pazienti adulti con grave spasticità di origine cerebrale, dipendente ad esempio da paralisi cerebrale, lesioni traumatiche del cranio o patologie cerebrovascolari; tuttavia, l'esperienza clinica in merito risulta limitata.

Popolazione pediatrica

Baclofene Molteni è indicato in pazienti di età compresa fra 4 e <18 anni, affetti da spasticità cronica grave di origine cerebrale o spinale (associata a lesione, sclerosi multipla o altre malattie del midollo spinale), che non rispondono ad antispastici somministrati per via orale (incluso baclofene per via orale) e/o che manifestano effetti indesiderati non tollerabili a dosaggi orali terapeutici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per la determinazione del dosaggio, Baclofene Molteni viene somministrato in bolo singolo (mediante catetere spinale o iniezione lombare) e, per uso cronico, con una pompa impiantabile per somministrazione continua di Baclofene Molteni nello spazio intratecale (pompe certificate UE). Per stabilire il regime posologico ottimale della terapia di mantenimento, ogni paziente viene sottoposto ad una fase di selezione iniziale con bolo intratecale, a cui fa seguito un'attenta titolazione individualizzata per la determinazione della dose.

La somministrazione di Baclofene Molteni mediante sistemi impiantabili deve essere effettuata esclusivamente da medici che possiedono le necessarie conoscenze e competenze.

Le istruzioni specifiche riguardanti l'impianto, la programmazione e/o la ricarica della pompa impiantabile vengono fornite dal produttore della pompa e devono essere rigorosamente rispettate.

L'efficacia del baclofene intratecale è stata dimostrata con studi clinici randomizzati e controllati, effettuati con una pompa certificata UE. Questo è un sistema di somministrazione impiantabile: un serbatoio ricaricabile viene impiantato sotto la cute, generalmente nella parete addominale. Questo sistema è connesso ad un catetere intratecale che passa per via sottocutanea nello spazio sub-aracnoideo.

Posologia

Fase Test Iniziale

Prima di iniziare il trattamento con infusione continua di Baclofene Molteni, i pazienti devono dimostrare di rispondere al trattamento con baclofene intratecale in bolo, nella fase di selezione iniziale.

Una dose test di Baclofene Molteni in bolo viene generalmente somministrata mediante iniezione lombare o catetere intratecale, al fine di ottenere una risposta.

I pazienti non dovranno presentare infezioni nella fase di screening, poiché un'infezione sistemica potrebbe non permettere l'accurata valutazione della risposta ottenuta.

Solitamente, la dose test iniziale è di 25 o di 50 mcg, incrementabile di 25 mcg ad intervalli di 24 ore, fino a che si osservi una risposta clinica di durata compresa tra 4 e 8 ore. La dose deve essere somministrata interamente in non meno di un minuto tramite barbotage.

A questo scopo sono particolarmente adatte le fiale a basso dosaggio (0,05 mg/1ml, corrispondenti a 50 microgrammi/ml).

La prima dose deve essere somministrata in ambiente attrezzato per le procedure di rianimazione.

Per poter definire un paziente che risponde alla terapia deve verificarsi una significativa diminuzione del tono muscolare e/o della frequenza e/o della gravità degli spasmi.

La sensibilità al trattamento con baclofene è molto variabile da soggetto a soggetto.

Si sono verificati casi di grave sovradosaggio (coma) in pazienti adulti trattati con una singola dose test di 25 mcg.

I pazienti che non rispondono a una dose test di 100 mcg non devono essere trattati con ulteriori quantità di farmaco e non devono essere sottoposti ad un trattamento per infusione continua intratecale.

Durante la somministrazione della dose test iniziale è molto importante controllare attentamente la funzione respiratoria e cardiovascolare del paziente, specialmente se il paziente stesso presenta problemi cardiopolmonari ed ipotonia dei muscoli dell'apparato respiratorio o sia stato trattato contemporaneamente con farmaci a base di benzodiazepine od oppiacei, poiché questi possono aumentare il rischio di depressione respiratoria.

Popolazione pediatrica

Fase di screening

La dose di test iniziale intratecale per pazienti di età compresa fra 4 e <18 anni deve essere di 25-50 microgrammi/giorno in base all'età e al peso del bambino. I pazienti che non rispondono alla dose possono ricevere un aumento di 25 microgrammi/giorno ogni 24 ore. La dose massima nella fase di screening non deve superare i 100 microgrammi/giorno nei pazienti pediatrici.

Fase di definizione della dose

Dopo aver avuto conferma della risposta positiva del paziente alla dose test in bolo di Baclofene Molteni, è possibile decidere in favore di un'infusione intratecale utilizzando un apposito dispositivo di rilascio del farmaco. Le infezioni possono aumentare il rischio di complicazioni chirurgiche o rendere complicati i tentativi di definizione della dose.

Per determinare la dose giornaliera totale iniziale di Baclofene Molteni da impiegare nel dispositivo, bisogna raddoppiare la dose che nella fase di selezione ha dato un effetto positivo e somministrarla in un periodo di 24 ore. Nel caso in cui l'efficacia della dose in bolo sia durata più di 12 ore, la dose iniziale giornaliera deve essere uguale alla dose bolo con somministrazione nell'arco delle 24 ore.

Nelle prime 24 ore il dosaggio non deve essere aumentato. Dopo le prime 24 ore, il dosaggio deve essere adattato gradualmente, con piccole variazioni giornaliere in modo da raggiungere l'effetto desiderato. Al fine di evitare un possibile sovradosaggio, l'incremento giornaliero non deve superare il 10 - 30%. Nei pazienti con spasticità di origine cerebrale, dopo le prime 24 ore, il dosaggio deve

essere adattato gradualmente su base giornaliera in modo da raggiungere l'effetto desiderato. Al fine di evitare un possibile sovradosaggio, l'incremento giornaliero non deve superare il 5 – 15%.

Con le pompe programmabili il dosaggio deve essere aumentato solo una volta ogni 24 ore. Per le pompe non programmabili dotate di un catetere di 76 cm e che rilasciano 1 ml di soluzione al giorno, è consigliabile rispettare intervalli di 48 ore prima della valutazione della risposta. Se la dose giornaliera è stata aumentata significativamente e non si è osservato alcun effetto clinico, si raccomanda di controllare il funzionamento della pompa e la permeabilità del catetere.

L'esperienza clinica con dosi superiori a 1.000 mcg al giorno risulta essere limitata.

I pazienti, in fase di test o nel periodo di definizione del dosaggio a seguito dell'impianto della pompa, devono essere posti sotto stretto controllo presso una struttura dotata di attrezzatura e personale idonei. Occorre avere sempre a disposizione l'attrezzatura per le procedure di rianimazione, nel caso in cui si verificano un improvviso pericolo per la vita o gravi reazioni avverse. L'impianto della pompa deve avvenire solamente in centri con personale altamente qualificato, in modo da minimizzare i rischi della fase peri-operatoria.

Terapia di mantenimento

L'obiettivo clinico è quello di mantenere il tono muscolare il più vicino possibile a quello normale e ridurre al minimo la frequenza e la gravità degli spasmi senza indurre effetti indesiderati non tollerabili. Si raccomanda di utilizzare il più basso dosaggio in grado di produrre una risposta adeguata. Sarebbe opportuno mantenere un certo grado di spasticità per evitare che il paziente avverta una sensazione di "paralisi". Inoltre, un certo grado di tono muscolare e spasmi occasionali possono favorire la funzione circolatoria ed eventualmente impedire la formazione di trombosi venosa profonda.

Nei pazienti con spasticità di origine spinale, la dose giornaliera può essere gradualmente aumentata del 10-30% per garantire un adeguato controllo dei sintomi. Nel caso in cui la spasticità sia di origine cerebrale, qualsiasi aumento della dose deve limitarsi al 20% (range: 5-20%).

In entrambi i casi la dose giornaliera potrebbe essere ridotta del 10-20% nel caso in cui il paziente dovesse mostrare effetti collaterali.

Nel caso si rendesse improvvisamente necessario un significativo incremento della dose, questo potrebbe essere indicativo di un'ostruzione del catetere, di una sua dislocazione dalla sede o di un malfunzionamento della pompa.

La dose di mantenimento per l'infusione continua intratecale di baclofene, nei pazienti affetti da spasticità di origine spinale, può variare da 10 a 1.200 mcg/giorno, con una risposta adeguata ottenuta solitamente nella maggior parte dei pazienti con 300-800 mcg/giorno.

Nei pazienti affetti da spasticità di origine cerebrale, la dose di mantenimento trovata varia da 22 a 1.400 mcg/giorno con una dose giornaliera media di 276 mcg al giorno a 12 mesi e 307 mcg al giorno a 24 mesi.

Nei trattamenti a lungo termine, circa il 5% dei pazienti diventa refrattario ad un aumento del dosaggio. Questo potrebbe dipendere da mancata efficacia della terapia.

Non vi è sufficiente esperienza clinica per definire le modalità di trattamento della tolleranza al farmaco. Tuttavia questo fenomeno è stato trattato con successo in ambiente ospedaliero grazie ad una "drug holiday", che consiste in una graduale riduzione del baclofene intratecale in un periodo di 2/4 settimane e la successiva sostituzione con una terapia alternativa di trattamento della spasticità (ad esempio solfato di morfina senza conservanti intratecale).

Dopo questo periodo può ripristinarsi la risposta al baclofene intratecale: in questo caso il trattamento deve ripartire dalla dose iniziale di infusione continua, a cui far seguire una fase di definizione della dose al fine di evitare un possibile sovradosaggio.

Prestare la massima attenzione quando si passa dal trattamento con baclofene intratecale a quello con morfina e viceversa (fare riferimento alla sezione "Interazioni").

Regolari controlli clinici sono sempre necessari per la verifica dell'adeguatezza della dose, del funzionamento del sistema di somministrazione del farmaco e per il monitoraggio di eventuali effetti collaterali o segni di infezioni.

Popolazione pediatrica

Nei bambini di età compresa fra 4 e <18 anni con spasticità di origine cerebrale e spinale, il dosaggio di mantenimento iniziale per l'infusione continua a lungo termine di Baclofene Molteni varia da 25 a

200 microgrammi/giorno (dose mediana: 100 microgrammi/giorno). La dose giornaliera totale tende ad aumentare durante il primo anno di terapia, pertanto la dose di mantenimento deve essere adattata alla risposta clinica individuale. Esiste un'esperienza limitata con dosi superiori a 1.000 microgrammi/giorno.

La sicurezza e l'efficacia di baclofene per il trattamento della spasticità grave di origine cerebrale o spinale nei bambini al di sotto dei 4 anni di età non sono state stabilite (vedere anche paragrafo 4.4).

Interruzione della somministrazione

Ad eccezione dei casi di emergenza associati ad un sovradosaggio, la terapia dovrà essere interrotta gradualmente con successive riduzioni della dose. La somministrazione di Baclofene Molteni non deve essere interrotta bruscamente (fare riferimento alla sezione "Avvertenze speciali e precauzioni").

Somministrazione: indicazioni particolari

Le fiale da 10mg/5ml, 40mg/20ml e 10mg/20ml di Baclofene Molteni sono state sviluppate appositamente per le pompe per infusione.

L'esatta concentrazione da utilizzare dipende dalla dose totale giornaliera da somministrare e dalla minima velocità di rilascio della pompa stessa.

Per indicazioni più specifiche si raccomanda di consultare il manuale del produttore della pompa.

Modo di somministrazione

Nella maggior parte dei casi, Baclofene Molteni viene somministrato per infusione continua direttamente dopo l'impianto della pompa.

Dopo aver adeguatamente identificato la dose giornaliera e lo stato funzionale del paziente ed aver di conseguenza impostato la pompa, si può iniziare l'uso di un più complesso sistema di rilascio, in modo da ottimizzare il controllo della spasticità al suo variare circadiano. Ad esempio, i pazienti che hanno un aumento degli spasmi durante la notte possono aver bisogno di aumentare la posologia in quelle ore del 20%.

Le modifiche della velocità del flusso devono essere programmate con 2 ore di anticipo rispetto al momento in cui si desidera ottenere l'effetto clinico.

Ogni fiala è monouso. Non sterilizzare una seconda volta.

Il prodotto medicinale deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso. Utilizzare solo soluzioni limpide e prive di particelle.

Per istruzioni sulla diluizione del prodotto prima della somministrazione, fare riferimento alla sezione 6.6.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

Non sono stati condotti studi in pazienti con insufficienza renale in terapia con Baclofene Molteni. Poiché il baclofene è principalmente escreto in forma immodificata attraverso i reni, deve essere somministrato con particolare cura e cautela in pazienti con compromessa funzionalità renale.

Insufficienza epatica

Non sono stati condotti studi in pazienti con insufficienza epatica in terapia con Baclofene Molteni. Poiché il fegato non ha alcun ruolo significativo nel metabolismo del baclofene dopo somministrazione intratecale di Baclofene Molteni, non si raccomanda alcun aggiustamento di dosaggio. Pertanto, non è previsto che l'insufficienza epatica influenzi l'esposizione sistemica al farmaco.

Anziani

Durante gli studi clinici, molti pazienti di oltre 65 anni di età sono stati trattati con Baclofene Molteni senza aumento dei rischi rispetto ai pazienti più giovani. Non sono da attendersi problemi specifici per questo gruppo di età poiché le dosi sono calcolate individualmente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Epilessia farmaco-resistente.
Il farmaco non deve essere somministrato per via diversa da quella intratecale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Gestione medica

Si raccomanda di procedere all'impianto della pompa solo dopo che sia stata valutata la risposta positiva del paziente alla dose test iniziale di baclofene intratecale e/o alla fase di definizione della dose.

Visti i rischi a cui può andare incontro il paziente nella fase iniziale della somministrazione e nella fase di definizione della dose di baclofene intratecale (depressione generale del sistema nervoso centrale (SNC), collasso cardiovascolare e/o insufficienza respiratoria), baclofene intratecale deve essere usato solo sotto stretto controllo medico in strutture dotate delle attrezzature idonee, seguendo attentamente le istruzioni riportate nella sezione "Posologia e modo di somministrazione".

Dispositivi per le procedure di rianimazione devono essere disponibili in caso di sovradosaggio che può comportare rischio per la vita. I medici devono essere adeguatamente istruiti riguardo il trattamento cronico con infusione intratecale di baclofene.

Monitoraggio del paziente

Dopo l'impianto della pompa, in particolar modo durante la fase iniziale dell'utilizzo della pompa stessa ed ogni volta che la dose rilasciata dalla pompa e/o la concentrazione di baclofene nel serbatoio vengono modificate, il paziente deve essere attentamente monitorato fino a che la risposta all'infusione non risulti accettabile e stabile entro limiti ragionevoli.

È importante che il paziente, i medici che lo seguono e tutti gli operatori sanitari coinvolti, ricevano corrette informazioni sui rischi legati a questo tipo di trattamento. Ogni persona coinvolta nel trattamento e nella cura del paziente deve conoscere i segni e i sintomi di un possibile sovradosaggio o sottodosaggio, le procedure da seguire nel caso di intossicazione, così come tutte le misure da attuare in ambiente domestico riguardo la pompa e il sito di inserimento.

Per i pazienti affetti da spasticità dovuta a trauma cranico, si raccomanda di avviare la terapia a lungo termine con Baclofene Molteni solo quando i sintomi di spasticità si sono stabilizzati (vale a dire almeno un anno dopo il trauma).

Fase Test Iniziale

Durante la somministrazione della dose test iniziale è molto importante controllare attentamente la funzione respiratoria e cardiovascolare del paziente, specialmente se il paziente stesso presenta problemi cardiopolmonari o ipotonia dei muscoli dell'apparato respiratorio o se è trattato contemporaneamente con farmaci a base di benzodiazepine od oppiacei, che possono aumentare il rischio di depressione respiratoria.

Prima dell'inizio della fase test iniziale con Baclofene Molteni, il paziente non deve presentare sintomi di infezioni, poiché la presenza di un'infezione sistemica può interferire con la reale risposta del paziente alla dose test iniziale di Baclofene Molteni.

Massa infiammatoria sulla cima del catetere impiantato: sono stati riportati casi di massa infiammatoria sulla cima del catetere impiantato che possono portare gravi compromissioni neurologiche, inclusa paralisi. Sebbene queste siano state riportate con Baclofene Molteni, non sono state confermate dalla MRI a contrasto o dalla istopatologia. I sintomi più frequenti associati con la massa infiammatoria sono: 1) risposta terapeutica diminuita (peggioramento della spasticità, ricomparsa di spasticità precedentemente ben controllata, sintomi da sospensione, scarsa risposta a dosi crescenti o a incrementi di dosaggi frequenti o ampi, 2) dolore, 3) deficit/disfunzione neurologica. I clinici devono monitorare con attenzione i pazienti in terapia intraspinale per ogni nuovo segno o sintomo neurologico. I clinici devono usare il loro giudizio medico riguardo al più appropriato monitoraggio specifico per le esigenze mediche dei loro pazienti per identificare i segni prodromici e i sintomi della massa infiammatoria specialmente se utilizzano composti o miscele che contengono oppiacei.

Nei pazienti con nuovi segni o sintomi neurologici indicativi di una massa infiammatoria, è da prendere in considerazione una consulenza neurochirurgica in quanto molti dei sintomi collegati a una

massa infiammatoria non sono diversi dai sintomi di pazienti con grave spasticità derivante dalla malattia. In alcuni casi, l'utilizzo di una procedura diagnostica per immagini può essere appropriato per confermare o escludere, la diagnosi di una massa infiammatoria.

Impianto della pompa

Prima dell'impianto della pompa, il paziente non deve presentare sintomi di infezioni, poiché la presenza di un'infezione sistemica può aumentare il rischio di complicazioni post-chirurgiche.

Inoltre un'infezione sistemica può complicare la fase di definizione della dose.

Un'infezione locale o l'errata applicazione del catetere intratecale può determinare l'interruzione della somministrazione del farmaco, che può essere causa di un'improvvisa interruzione del trattamento con Baclofene Molteni e dell'insorgere dei sintomi ad essa associati (fare riferimento al paragrafo "Sospensione del trattamento").

Riempimento del serbatoio

Il riempimento del serbatoio deve essere effettuato da personale adeguatamente preparato e qualificato, seguendo le indicazioni del produttore della pompa. Gli intervalli di riempimento del serbatoio devono essere attentamente calcolati in modo da prevenire il completo svuotamento dello stesso, evento che potrebbe causare una ricomparsa di grave spasticità o effetti collaterali potenzialmente pericolosi per la vita provocati dalla sospensione del trattamento con Baclofene Molteni (fare riferimento al paragrafo "Sospensione del trattamento"). Il riempimento del serbatoio deve essere condotto in condizioni di massima asepsi, per evitare contaminazioni microbiche e gravi infezioni a carico del SNC. Dopo ogni riempimento o manipolazione del serbatoio bisogna monitorare attentamente la situazione clinica del paziente.

Bisogna usare estrema cautela quando si ricarica una pompa impiantabile dotata di accesso diretto al catetere intratecale, poiché un'iniezione diretta nel catetere potrebbe provocare un sovradosaggio che metterebbe in pericolo la prognosi vitale.

Correzione della dose: commenti aggiuntivi.

Per prevenire un'eccessiva ipotonia e possibili conseguenti cadute, Baclofene Molteni deve essere utilizzato con cautela qualora un certo grado di spasticità sia necessaria per mantenere la posizione eretta e per bilanciare la deambulazione o qualora la spasticità contribuisca al mantenimento funzionale.

Infatti può essere importante mantenere un certo tono muscolare e tollerare piuttosto degli spasmi occasionali al fine di facilitare la funzione circolatoria e prevenire la formazione di trombosi venose profonde. Quando possibile, prima di iniziare il trattamento con Baclofene Molteni e sotto stretto controllo medico, si deve tentare di interrompere i trattamenti concomitanti a base di antispastici orali, per evitare un possibile sovradosaggio o interazioni indesiderate tra farmaci. Tuttavia, si deve evitare la brusca riduzione o interruzione delle terapie antispastiche concomitanti durante l'uso cronico di Baclofene Molteni.

Precauzioni per particolari categorie di pazienti

Precauzioni in pazienti pediatrici

I bambini devono avere una sufficiente massa corporea per poter impiantare loro la pompa necessaria per l'infusione cronica. L'uso di baclofene intratecale nella popolazione pediatrica va prescritto esclusivamente da medici specialisti con la necessaria conoscenza ed esperienza. Esistono dati clinici molto limitati relativamente alla sicurezza e all'efficacia dell'uso di baclofene intratecale nei bambini al di sotto dei quattro anni di età.

L'inserimento del catetere transcutaneo nel corso dell'impianto della pompa e la presenza di un tubo per la PEG aumenta l'incidenza di infezioni nei bambini.

Gruppi speciali di pazienti

Nei pazienti con rallentata circolazione del liquido cefalo-rachidiano, provocata ad esempio da blocco causato da infiammazione o trauma, la ridotta distribuzione del Baclofene Molteni può essere causa della diminuzione della sua attività antispastica ed aumentare gli effetti collaterali ad esso correlati.

Nei pazienti con funzionalità renale compromessa, la dose deve essere ridotta tenendo conto delle condizioni cliniche del paziente stesso o del conseguente livello di clearance renale ridotta.

I pazienti con *disturbi psicotici, con schizofrenia, con stati confusionali o con Morbo di Parkinson* devono essere trattati con Baclofene Molteni con molta cautela e tenuti sotto stretto controllo medico, in quanto sono state osservate esacerbazioni delle sopradescritte patologie durante la somministrazione orale di baclofene. Particolare attenzione va prestata a pazienti affetti da epilessia; sono stati riportati casi di crisi epilettiche causate sia da sovradosaggio che da sospensione del trattamento con Baclofene Molteni, così come dal trattamento di pazienti con dosi terapeutiche di Baclofene Molteni intratecale. Baclofene Molteni deve essere usato con cautela in pazienti che hanno presentato episodi di *disriflessia autonoma*.

La stimolazione nocicettiva o l'improvvisa sospensione di Baclofene Molteni potrebbe far aggravare questi episodi.

Baclofene Molteni deve essere usato con cautela nei pazienti con *insufficienza cerebrovascolare o respiratoria*: infatti queste condizioni possono essere esacerbate dall'utilizzo del baclofene. Sono molto improbabili interazioni tra il baclofene somministrato per via intratecale e *disturbi latenti, non collegati con il SNC*; infatti, la biodisponibilità sistemica del farmaco dopo somministrazione intratecale è di fatto molto più bassa rispetto alla somministrazione orale.

Insufficienza renale

Osservazioni effettuate dopo terapia orale con baclofene, suggeriscono che è necessario prestare cautela nelle seguenti situazioni: episodi precedenti di ulcera peptica, ipertonìa sfinterica preesistente, ridotta funzionalità renale. Raramente, dopo trattamento con baclofene orale, sono stati osservati innalzamenti dei valori delle SGOT (AST), della fosfatasi alcalina, del livello serico di glucosio.

Pazienti anziani

Numerosi pazienti al di sopra dei 65 anni sono stati trattati con Baclofene Molteni durante diversi studi clinici, senza che si verificassero particolari problemi.

Generalmente, i pazienti anziani sono più suscettibili agli effetti collaterali del baclofene orale durante la fase di definizione della dose e lo stesso concetto può essere considerato valido per il Baclofene Molteni.

Tuttavia, poiché i dosaggi sono attentamente calcolati su base individuale, è improbabile che si verifichino particolari problemi nel trattamento dei pazienti anziani.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ml, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Sospensione del trattamento

Un'improvvisa sospensione del trattamento con baclofene intratecale per qualsiasi motivo, rivelata da aumentata spasticità, prurito, parestesia e ipotensione, potrebbe generare conseguenze gravi tra cui uno stato iperattivo con spasmi rapidi ed incontrollati, ipertermia e sintomi correlati a sindrome neurolettica maligna (SNM), cioè confusione mentale e rigidità muscolare. In rari casi sono comparsi attacchi epilettici/status epilepticus, rabdomiolisi, coagulopatia, insufficienze a livello di vari organi e morte. Tutti i pazienti a cui viene somministrato baclofene intratecale sono potenzialmente a rischio nel caso di sospensione del trattamento. Alcune caratteristiche cliniche associate alla sospensione di baclofene intratecale potrebbero assomigliare nella sintomatologia a disriflessia autonoma, infezione (sepsi), ipertermia maligna, sindrome neurolettica maligna (SNM) o altre condizioni associate con stato ipermetabolico o rabdomiolisi estesa.

I pazienti, medici e operatori sanitari dovranno essere informati dell'importanza di tenere una tabella con la tempistica delle visite per il riempimento della pompa e dovranno essere attenti a segnali e sintomi dovuti alla sospensione del trattamento con baclofene, soprattutto a quelli che compaiono nella fase iniziale della sindrome da sospensione.

Nella maggior parte dei casi i sintomi da sospensione compaiono entro poche ore dall'interruzione della somministrazione di baclofene intratecale. Tra i motivi principali per la sospensione improvvisa della terapia è possibile annoverare il funzionamento non corretto del catetere (soprattutto dovuto a distacco), un volume eccessivamente basso di farmaco nel serbatoio della pompa e batterie della pompa scariche; in alcuni casi l'errore umano può essere la causa, o comunque può contribuire alla sospensione improvvisa della terapia. Per evitare la brusca sospensione della somministrazione di baclofene intratecale, è necessario fare attenzione alla programmazione ed al controllo del sistema di infusione, alla programmazione/procedure di ricarica ed agli allarmi della pompa.

Il trattamento suggerito per la sospensione di Baclofene Molteni consiste nel ripristino di Baclofene Molteni al dosaggio uguale o vicino a quello utilizzato prima dell'interruzione. Tuttavia, se il ripristino del rilascio intratecale risulta rallentato, il trattamento con farmaci agonisti GABAergici come Baclofene Molteni orale o enterale, oppure con benzodiazepine orali, enterali o endovenose può prevenire sequele potenzialmente fatali. Non si deve far ricorso a Baclofene Molteni orale o enterale da solo per bloccare la progressione degli effetti da sospensione di baclofene intratecale.

Le informazioni specifiche per l'impianto, la programmazione e/o la ricarica della pompa vengono fornite dal fabbricante della pompa stessa e devono essere attentamente seguite.

Scoliosi

In pazienti trattati con Baclofene Molteni sono stati segnalati comparsa di scoliosi o peggioramento di scoliosi preesistente. Durante il trattamento con Baclofene Molteni si devono monitorare i segni di scoliosi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non è disponibile un'esperienza sistematica sufficiente per prevedere interazioni specifiche di Baclofene Molteni con altri farmaci.

Quando possibile, la concomitante somministrazione con altri farmaci orali antispastici dovrebbe essere interrotta per evitare un possibile sovradosaggio o interazioni collaterali indesiderate, preferibilmente prima di iniziare la somministrazione di Baclofene Molteni per infusione e sotto stretto controllo medico.

Tuttavia è necessario evitare qualsiasi improvvisa riduzione o sospensione di altri farmaci antispastici in somministrazione concomitante nel corso del trattamento cronico con Baclofene Molteni.

La combinazione di morfina e baclofene intratecale ha provocato un caso di ipotensione in un paziente. Non si può escludere che potenzialmente questa associazione possa causare dispnea o altri sintomi al SNC.

La concomitante somministrazione di altri agenti per via intratecale è stata poco indagata e sono disponibili scarsi dati relativi alla sicurezza di tali combinazioni.

L'effetto depressivo dell'alcol e altri farmaci che agiscono sul SNC potrebbe sommarsi a quelli di Baclofene Molteni.

La concomitante somministrazione di baclofene orale e anti-depressivi tricyclici potrebbe aumentare l'effetto del baclofene e indurre una marcata ipotonia muscolare. È necessario prestare la massima attenzione quando si somministra Baclofene Molteni con questi altri farmaci.

La somministrazione concomitante di baclofene orale e agenti anti-ipertensivi potrebbe aumentare i problemi di pressione sanguigna. Potrebbe essere opportuno monitorare la pressione stessa e correggere il dosaggio degli anti-ipertensivi.

In caso di concomitante somministrazione di levodopa, c'è il rischio di aumento degli effetti indesiderati associati a quest'ultima (confusione mentale, allucinazioni, agitazione).

L'uso concomitante di baclofene intratecale e di anestetici generali (es.: fentanyl, propofol) può aumentare il rischio di disturbi cardiaci e convulsioni. Quindi, bisogna avere cautela quando si somministrano anestetici a pazienti che ricevono Baclofene Molteni intratecale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono in letteratura studi adeguati e sufficientemente documentati su donne in gravidanza.

Il baclofene attraversa la placenta.

Baclofene Molteni non deve essere usato in gravidanza a meno che il potenziale beneficio superi il potenziale rischio nel feto. Studi sugli animali hanno dimostrato l'effetto teratogeno del baclofene in seguito a somministrazione orale (fare riferimento al paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se livelli misurabili del medicinale possano essere ritrovati nel latte materno di madri che allattano trattate con Baclofene Molteni. In dosi orali terapeutiche, il principio attivo passa nel latte materno ma in quantità minime tali per cui il bambino non dovrebbe accusare alcun effetto indesiderato.

Fertilità

Alla palpazione è stata rilevata la presenza di cisti ovariche in circa il 4% di pazienti affette da sclerosi multipla a cui è stato somministrato baclofene per via orale per un anno. Nella maggior parte dei casi, le cisti sono scomparse spontaneamente mentre le pazienti hanno continuato la terapia con baclofene intratecale. Le cisti ovariche hanno una ricorrenza spontanea anche in una determinata percentuale di popolazione femminile sana.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

È stata riscontrata sonnolenza associata all'uso di baclofene intratecale.

I pazienti devono essere avvertiti di prestare massima attenzione durante la guida di veicoli, l'utilizzo di altri macchinari pericolosi o lo svolgimento di qualsiasi attività potenzialmente pericolosa, in caso di diminuita attenzione provocata dal farmaco.

4.8 Effetti indesiderati

In molti casi non può essere stabilito un collegamento casuale tra gli effetti osservati e la somministrazione di baclofene visto che molti degli effetti indesiderati causati dal farmaco potrebbero anche essere causati da un'altra patologia. Comunque alcune reazioni comunemente riportate (sonnolenza, stanchezza, cefalea, nausea, ipotensione, ipotonia) sembrano essere correlate al farmaco. Questi effetti sono per la maggior parte transitori e si verificano essenzialmente nella fase test iniziale o di modifica della concentrazione del farmaco.

Tabella 1

Le reazioni avverse sono elencate in accordo alle classi sistema - organi secondo MedDRA.

Gli effetti indesiderati sono classificati in base all'apparato coinvolto e alla frequenza. In ogni classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente, in base alla seguente classificazione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$).

<i>Disturbi del Metabolismo e della nutrizione</i>	
Non comuni	Disidratazione.
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Comuni	Depressione, ansia, agitazione.
Non comuni	Ideazione suicidaria, tentativo di suicidio, allucinazioni, paranoia, stato euforico.
Non nota	Disforia.
<i>Patologie del Sistema nervoso</i>	
Molto comuni	Sonnolenza (soprattutto durante la fase test iniziale).
Comuni	Convulsioni, sedazione, vertigini-sensazione di svenimento, crisi epilettiche (soprattutto a seguito di improvvisa interruzione del trattamento), cefalea, parestesia, disartria, letargia, insonnia, confusione-disorientamento.
Non comuni	Atassia, perdita di memoria, nistagmo.
Convulsioni e cefalea compaiono più spesso in pazienti con spasticità di origine cerebrale che in pazienti con spasticità di origine spinale.	
<i>Patologie dell'occhio</i>	
Comune	Disturbo di accomodazione, visione offuscata, diplopia.
<i>Patologie cardiache</i>	
Non comuni	Bradycardia.
<i>Patologie vascolari</i>	
Comuni	Ipotensione.

Non comuni	Ipertensione, trombosi venosa profonda, arrossamento cutaneo, pallore.
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
Comuni	Depressione respiratoria, dispnea, polmonite.
Non nota	Bradipnea.
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Comuni	Nausea/vomito, costipazione, secchezza delle fauci, diarrea, perdita di appetito, aumentata salivazione.
Non comuni	Occlusione intestinale, disfagia, perdita di gusto.
Nausea e vomito compaiono più spesso in pazienti con spasticità di origine cerebrale che in pazienti con spasticità di origine spinale.	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Comuni	Orticaria, prurito, edema facciale e periferico.
Non comuni	Alopecia, iperidrosi.
<i>Patologie del Sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Molto comuni	Ipotonia muscolare (soprattutto nel corso della fase test iniziale – effetti transitori).
Comuni	Ipertonia muscolare.
Non nota	Scoliosi (vedere paragrafo 4.4).
<i>Patologie renali e urinarie</i>	
Comuni	Incontinenza urinaria, ritenzione urinaria.
Ritenzione urinaria compare più spesso in pazienti con spasticità di origine cerebrale che in pazienti con spasticità di origine spinale.	
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	
Comuni	Disfunzioni sessuali (Baclofene Molteni intratecale può compromettere l'erezione e l'eiaculazione. Questo effetto è reversibile con la sospensione del trattamento con Baclofene Molteni).
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Comuni	Astenia, piressia, dolore, brividi.
Non comuni	Ipotermia.
Rari	Sintomi da sospensione che possono causare un rischio per la vita, come conseguenza dell'improvvisa interruzione della terapia (vedere la sezione "Interruzione della terapia").

Non viene fatto riferimento agli effetti indesiderati causati dal sistema di somministrazione (ad esempio massa infiammatoria sulla cima del catetere impiantato, non corretto posizionamento del catetere, infezioni locali, meningite, sovradosaggio a causa della manipolazione non corretta del sistema).

In un test di screening, la presenza del tubo per la PEG ha aumentato l'incidenza di infezioni profonde nei bambini.

Segnalazione di reazioni avverse

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il

sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Si raccomanda di prestare particolare attenzione al riconoscimento precoce dei sintomi di un eventuale sovradosaggio, specialmente durante la fase test iniziale e di definizione del dosaggio; la stessa cautela deve essere prestata quando si ricomincia una terapia con Baclofene Molteni precedentemente interrotta per breve periodo.

I sintomi di sovradosaggio possono apparire improvvisamente o in modo graduale.

Sintomi da sovradosaggio: eccessiva ipotonia muscolare, sonnolenza, sensazione di svenimento, vertigini, sedazione, crisi convulsive, perdita di conoscenza, ipersalivazione, nausea, vomito.

In caso di grave sovradosaggio si possono verificare depressione respiratoria, apnea e coma.

Gravi episodi di sovradosaggio si possono verificare ad esempio a causa di un passaggio inavvertito del contenuto del catetere nello spazio intratecale durante la verifica di permeabilità/posizionamento del catetere stesso.

Altre cause di sovradosaggio possono essere dovute ad errori nella programmazione, ad aumenti troppo rapidi della dose di farmaco, a trattamenti concomitanti con baclofene orale. Controllare sempre che il sovradosaggio non sia dovuto ad un cattivo funzionamento della pompa.

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico per il trattamento del sovradosaggio da Baclofene Molteni, in ogni caso vengono solitamente adottate le seguenti misure:

1. Rimuovere dalla pompa il più rapidamente possibile ogni eventuale residuo di baclofene.
2. Se necessario, il paziente che presenta depressione respiratoria deve essere intubato fino alla completa eliminazione del farmaco.

In alcuni casi, per contrastare gli effetti sul SNC, sulla sonnolenza profonda e sulla depressione respiratoria, si è visto che può essere favorevole l'utilizzo di fisostigmina endovena.

Tuttavia, bisogna prestare molta cautela qualora si ricorresse all'utilizzo di fisostigmina endovena, in quanto si potrebbero verificare crisi convulsive, bradicardia e disturbi della conduzione cardiaca. Può essere effettuata una prova con una dose complessiva di fisostigmina di 1-2 mg endovena per un periodo di 5-10 minuti.

Durante questo periodo i pazienti devono essere attentamente controllati. Nei pazienti che mostrano una risposta positiva si possono somministrare dosi ripetute di 1 mg di fisostigmina ad intervalli di 30-60 minuti per mantenere un'adeguata respirazione e grado di vigilanza.

La fisostigmina può essere inefficace nei casi di forte sovradosaggio di baclofene; i pazienti possono in questo caso necessitare di ventilazione artificiale.

Nel caso in cui l'iniezione lombare non sia controindicata, si può prendere in considerazione nel primo stadio di intossicazione, il prelievo di 30-40 ml di liquido cerebro-spinale in modo da ridurre la concentrazione di baclofene.

Supportare le funzioni cardiovascolari. In caso di convulsioni somministrare con cautela diazepam endovenoso.

La fisostigmina è consigliata solo nel caso di grave tossicità non responsiva a misure di supporto.

Nei bambini è possibile somministrare una dose pari a 0,02 mg/kg di fisostigmina endovena ad una velocità non superiore a 0,5 mg al minuto. Questa dose può essere ripetuta a intervalli variabili tra i 5 e 10 minuti fino ad ottenere l'effetto terapeutico oppure prevedere la somministrazione di una dose totale pari a 2 mg.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: miorilassante, altri agenti che agiscono a livello centrale

Codice ATC: M03B X01

Meccanismo di azione

Il baclofene deprime sia la trasmissione dei riflessi monosinaptici che polisintaptici a livello del midollo spinale, stimolando i recettori GABA_B.

Effetti farmacodinamici

La struttura chimica del baclofene è analoga a quella dell'acido gamma-amminobutirrico (GABA), che è un neurotrasmettitore inibitore.

La trasmissione neuromuscolare non è influenzata dal baclofene. La molecola esercita un effetto antinocicettivo. Nei disturbi neurologici associati a spasmi dei muscoli scheletrici, il baclofene agisce riducendo la contrazione muscolare e l'intensità del dolore dovuto allo spasmo e alle clonie.

Efficacia clinica e sicurezza

Il baclofene migliora la motilità dei pazienti, rendendoli più autonomi nei movimenti e facilita la fisioterapia. Il baclofene ha proprietà depressive sul SNC, pertanto causa sedazione, sonnolenza, depressione del sistema cardiovascolare e respiratorio. Baclofene Molteni può essere considerato come alternativa ad operazioni neurochirurgiche distruttive.

Quando il baclofene viene introdotto direttamente nello spazio intratecale, permette un trattamento efficace della spasticità con dosi circa da 400 a 1.000 volte inferiori rispetto a quelle impiegate per via orale.

Bolo intratecale

Il farmaco solitamente inizia ad agire da mezz'ora ad un'ora dopo la somministrazione di una singola dose intratecale. L'azione antispastica massima si manifesta circa 4 ore dopo la somministrazione della dose e la sua azione dura da 4 ad 8 ore. L'insorgenza dell'azione, la risposta massimale e la durata d'azione dipendono dal paziente, dalla dose, dalla gravità dei sintomi, dal metodo e dalla velocità di somministrazione del farmaco.

Infusione continua

Con infusione continua l'azione antispastica del baclofene inizia da 6 ad 8 ore dopo l'inizio dell'infusione continua stessa. L'effetto massimo viene osservato entro 24/48 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I seguenti parametri di farmacocinetica devono essere considerati sia alla luce del tipo di somministrazione (intratecale) che delle modalità di lenta circolazione del liquido cerebrospinale.

Assorbimento

L'infusione diretta nel fluido cerebrospinale evita i processi di assorbimento e permette il legame per adsorbimento con i recettori nel corno dorsale del midollo spinale.

Distribuzione

Dopo singola iniezione in bolo o infusione rapida, il volume di distribuzione del baclofene è stato calcolato tra 22 e 157 ml, a partire dalla concentrazione nel liquido cerebro-spinale. Quando somministrato per infusione intratecale continua con dose giornaliera di 50-1.200 mcg, la concentrazione di baclofene a livello del liquido cerebro-spinale varia tra 130-1.240 ng/ml. Dai valori del tempo di emivita nel liquido cerebrospinale si constata che le concentrazioni allo steady-state si raggiungono entro 1/2 giorni. Durante l'infusione intratecale, le concentrazioni plasmatiche non superano i 5 ng/ml: questo dato conferma che il passaggio del baclofene attraverso la barriera ematoencefalica è lento.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione nel liquido cerebrospinale dopo singola iniezione in bolo o dopo infusione rapida di 50 fino a 136 mcg, presenta un intervallo di 1.5 ore. Non è stato determinato il tempo di emivita del baclofene dopo aver raggiunto lo steady-state nel liquido cerebrospinale.

Sia dopo singola iniezione in bolo che dopo infusione cronica lombare subaracnoidea effettuata con una pompa impiantabile, la clearance nel liquido cerebrospinale è di circa 30 ml/h.

Quando si è raggiunto lo steady-state durante infusione intratecale continua, il gradiente di concentrazione del baclofene tra il liquido cerebrospinale lombare e cisternale è compreso in un range tra 1,8 : 1 e 8,7 : 1 (media 4 : 1). Ciò è di notevole importanza clinica in quanto la spasticità delle estremità inferiori può essere efficacemente trattata con minori effetti sugli arti superiori e con pochissimi effetti indesiderati sul SNC.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non sono disponibili dati di farmacocinetica in pazienti anziani dopo somministrazione di Baclofene Molteni. Quando viene somministrata una dose singola della formulazione orale, i dati suggeriscono che i pazienti anziani hanno un'eliminazione più lenta, ma un'esposizione sistemica a baclofene simile a quella osservata nei giovani adulti. Tuttavia, l'estrapolazione di questi risultati al trattamento con dosi ripetute suggerisce differenze farmacocinetiche non significative tra gli adulti giovani ed i pazienti anziani.

Pediatria

Nei pazienti pediatrici le concentrazioni plasmatiche sono state pari o inferiori a 10 ng/ml.

Insufficienza epatica

Non sono disponibili dati di farmacocinetica in pazienti con insufficienza epatica dopo somministrazione di Baclofene Molteni. Tuttavia, poiché il fegato non ha un ruolo significativo nel metabolismo di baclofene, è improbabile che in pazienti con insufficienza epatica la sua farmacocinetica sia alterata in modo clinicamente significativo.

Insufficienza renale

Non sono disponibili dati di farmacocinetica in pazienti con insufficienza renale dopo somministrazione di Baclofene Molteni. Poiché baclofene è eliminato prevalentemente in forma immodificata attraverso i reni, non si può escludere che in pazienti con insufficienza renale si possa verificare un accumulo di farmaco immodificato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Uno studio della durata di due anni condotto sul ratto ha dimostrato che il baclofene, somministrato per via orale, non è cancerogeno. Nello stesso studio si è osservato un aumento dose-dipendente dell'incidenza di cisti ovariche, ed un incremento meno marcato di episodi di ipertrofia ed emorragia a livello delle ghiandole surrenali. La rilevanza clinica di questi dati non è conosciuta. I test di mutagenesi *in vitro* e *in vivo* non hanno dimostrato alcun effetto mutagenico.

È stato dimostrato che il baclofene, quando somministrato per via orale ad alte dosi, provoca un aumento dell'incidenza di onfaloceli (ernie ventrali) nei feti dei ratti.

Non è stato osservato alcun effetto teratogeno nei topi.

È stata invece osservata una maggiore incidenza di ossificazione sternale incompleta nei feti dei ratti a cui sono state somministrate alte dosi orali di baclofene. Alte dosi di baclofene per via orale hanno anche aumentato l'incidenza di nuclei falangei non ossificati negli arti anteriori e posteriore dei feti dei ratti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

È stato dimostrato che il destrosio è incompatibile con il baclofene, a causa della reazione chimica che si verifica tra le due sostanze.

Questo farmaco non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli indicati nella sezione 6.6.

6.3 Periodo di validità

5 anni

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono di esclusiva responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non refrigerare e non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Baclofene Molteni 10 mg/20 ml

Fiale in vetro incolore di Tipo I da 20 ml con marcatura di forma circolare rossa e con sistema di apertura score-break. Confezione da 1 fiala contenente 20 ml di soluzione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il prodotto avanzato deve essere eliminato.

Istruzioni d'uso

Baclofene Molteni va utilizzato per somministrazione intratecale e per infusione intratecale continua, come indicato nelle istruzioni per l'uso del sistema infusionale.

Stabilità

Baclofene Molteni risulta essere stabile per 180 giorni nelle pompe impiantabili certificate UE.

Quando possibile, i prodotti medicinali per uso parenterale devono essere controllati con particolare attenzione prima della somministrazione per verificare l'assenza di particolato o variazioni della colorazione della soluzione.

Specifiche indicazioni di somministrazione

La concentrazione specifica da utilizzare dipende dalla dose giornaliera totale necessaria, così come dalla velocità minima di rilascio della pompa. Si raccomanda di consultare il manuale del produttore per le indicazioni specifiche.

Istruzioni per la diluizione

Per i pazienti che necessitano di concentrazioni diverse da 50 mcg/ml, 500 mcg/ml o 2.000 mcg/ml, Baclofene Molteni deve essere diluito in condizioni asettiche con cloruro di sodio per preparazioni iniettabili.

Sistemi di somministrazione

Sono stati utilizzati diversi sistemi per la somministrazione a lungo termine di baclofene intratecale. Tra questi sono comprese pompe certificate UE, ossia sistemi impiantabili con serbatoio ricaricabile che, tramite anestesia locale o generale, vengono impiantati in una tasca sottocutanea, generalmente localizzata nella parete addominale. Questi sistemi sono connessi ad un catetere intratecale che passa per via sottocutanea nello spazio sub-aracnoideo.

Si raccomanda, prima di utilizzare altri sistemi di somministrazione, di accertarsi che siano confermate le specifiche tecniche degli stessi, inclusa la stabilità chimica del baclofene nel serbatoio, al fine di soddisfare i requisiti per la somministrazione intratecale del baclofene.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.

Strada Statale 67 Tosco Romagnola,

Fraz. Granatieri – 50018 Scandicci (FI)

Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

N° AIC 040646022 - " 10mg/20ml soluzione per infusione" 1 fiala in vetro da 20 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Marzo 2013/Giugno 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Baclofene Molteni 0,05 mg/1 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Baclofene Molteni 0,05 mg/1 ml soluzione iniettabile

1 ml di soluzione iniettabile contiene 0,05 mg (50 mcg) di baclofene, 3,5 mg di sodio.

1 fiala contiene 0,05 mg (50 mcg) di baclofene, 3,5 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

Soluzione limpida ed incolore in fiale

Il pH della soluzione è compreso tra 5,5 e 6,8.

L'osmolarità della soluzione è compresa tra 270 e 300 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Baclofene Molteni è indicato nei pazienti affetti da grave spasticità cronica associata a trauma, sclerosi multipla, o altre patologie del midollo spinale che non rispondono al baclofene e/o ad altri agenti antispastici somministrati per via orale e/o nei pazienti che abbiano effetti collaterali non tollerabili causati da antispastici orali somministrati a dosi terapeutiche.

Baclofene Molteni è stato impiegato con successo nei pazienti adulti con grave spasticità di origine cerebrale, dipendente ad esempio da paralisi cerebrale, lesioni traumatiche del cranio o patologie cerebrovascolari; tuttavia, l'esperienza clinica in merito risulta limitata.

Popolazione pediatrica

Baclofene Molteni è indicato in pazienti di età compresa fra 4 e <18 anni, affetti da spasticità cronica grave di origine cerebrale o spinale (associata a lesione, sclerosi multipla o altre malattie del midollo spinale), che non rispondono ad antispastici somministrati per via orale (incluso baclofene per via orale) e/o che manifestano effetti indesiderati non tollerabili a dosaggi orali terapeutici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per la determinazione del dosaggio, Baclofene Molteni viene somministrato in bolo singolo (mediante catetere spinale o iniezione lombare) e, per uso cronico, con una pompa impiantabile per somministrazione continua di Baclofene Molteni nello spazio intratecale (pompe certificate UE). Per stabilire il regime posologico ottimale della terapia di mantenimento, ogni paziente viene sottoposto ad una fase di selezione iniziale con bolo intratecale, a cui fa seguito un'attenta titolazione individualizzata per la determinazione della dose.

La somministrazione di Baclofene Molteni mediante sistemi impiantabili deve essere effettuata esclusivamente da medici che possiedono le necessarie conoscenze e competenze.

Le istruzioni specifiche riguardanti l'impianto, la programmazione e/o la ricarica della pompa impiantabile vengono fornite dal produttore della pompa e devono essere rigorosamente rispettate.

L'efficacia del baclofene intratecale è stata dimostrata con studi clinici randomizzati e controllati, effettuati con una pompa certificata UE. Questo è un sistema di somministrazione impiantabile: un serbatoio ricaricabile viene impiantato sotto la cute, generalmente nella parete addominale. Questo sistema è connesso ad un catetere intratecale che passa per via sottocutanea nello spazio sub-aracnoideo.

Posologia

Fase Test Iniziale

Prima di iniziare il trattamento con infusione continua di Baclofene Molteni, i pazienti devono dimostrare di rispondere al trattamento con baclofene intratecale in bolo, nella fase di selezione iniziale.

Una dose test di Baclofene Molteni in bolo viene generalmente somministrata mediante iniezione lombare o catetere intratecale, al fine di ottenere una risposta.

I pazienti non dovranno presentare infezioni nella fase di screening, poiché un'infezione sistemica potrebbe non permettere l'accurata valutazione della risposta ottenuta.

Solitamente, la dose test iniziale è di 25 o di 50 mcg, incrementabile di 25 mcg ad intervalli di 24 ore, fino a che si osservi una risposta clinica di durata compresa tra 4 e 8 ore. La dose deve essere somministrata interamente in non meno di un minuto tramite barbotage.

A questo scopo sono particolarmente adatte le fiale a basso dosaggio (0,05 mg/1ml, corrispondenti a 50 microgrammi/ml).

La prima dose deve essere somministrata in ambiente attrezzato per le procedure di rianimazione.

Per poter definire un paziente che risponde alla terapia deve verificarsi una significativa diminuzione del tono muscolare e/o della frequenza e/o della gravità degli spasmi.

La sensibilità al trattamento con baclofene è molto variabile da soggetto a soggetto.

Si sono verificati casi di grave sovradosaggio (coma) in pazienti adulti trattati con una singola dose test di 25 mcg.

I pazienti che non rispondono a una dose test di 100 mcg non devono essere trattati con ulteriori quantità di farmaco e non devono essere sottoposti ad un trattamento per infusione continua intratecale.

Durante la somministrazione della dose test iniziale è molto importante controllare attentamente la funzione respiratoria e cardiovascolare del paziente, specialmente se il paziente stesso presenta problemi cardiopolmonari ed ipotonia dei muscoli dell'apparato respiratorio o sia stato trattato contemporaneamente con farmaci a base di benzodiazepine od oppiacei, poiché questi possono aumentare il rischio di depressione respiratoria.

Popolazione pediatrica

Fase di screening

La dose test iniziale intratecale per pazienti di età compresa fra 4 e <18 anni deve essere di 25-50 microgrammi /giorno in base all'età e al peso del bambino. I pazienti che non rispondono alla dose possono ricevere un aumento di 25 microgrammi/giorno ogni 24 ore. La dose massima nella fase di screening non deve superare i 100 microgrammi/giorno nei pazienti pediatrici.

Fase di definizione della dose

Dopo aver avuto conferma della risposta positiva del paziente alla dose test in bolo di Baclofene Molteni, è possibile decidere in favore di un'infusione intratecale utilizzando un apposito dispositivo di rilascio del farmaco. Le infezioni possono aumentare il rischio di complicazioni chirurgiche o rendere complicati i tentativi di definizione della dose.

Per determinare la dose giornaliera totale iniziale di Baclofene Molteni da impiegare nel dispositivo, bisogna raddoppiare la dose che nella fase di selezione ha dato un effetto positivo e somministrarla in un periodo di 24 ore. Nel caso in cui l'efficacia della dose in bolo sia durata più di 12 ore, la dose iniziale giornaliera deve essere uguale alla dose bolo con somministrazione nell'arco delle 24 ore.

Nelle prime 24 ore il dosaggio non deve essere aumentato. Dopo le prime 24 ore, il dosaggio deve essere adattato gradualmente, con piccole variazioni giornaliere in modo da raggiungere l'effetto desiderato. Al fine di evitare un possibile sovradosaggio, l'incremento giornaliero non deve superare il 10 – 30%. Nei pazienti con spasticità di origine cerebrale, dopo le prime 24 ore, il dosaggio deve

essere adattato gradualmente su base giornaliera in modo da raggiungere l'effetto desiderato. Al fine di evitare un possibile sovradosaggio, l'incremento giornaliero non deve superare il 5 – 15%.

Con le pompe programmabili il dosaggio deve essere aumentato solo una volta ogni 24 ore. Per le pompe non programmabili dotate di un catetere di 76 cm e che rilasciano 1 ml di soluzione al giorno, è consigliabile rispettare intervalli di 48 ore prima della valutazione della risposta. Se la dose giornaliera è stata aumentata significativamente e non si è osservato alcun effetto clinico, si raccomanda di controllare il funzionamento della pompa e la permeabilità del catetere.

L'esperienza clinica con dosi superiori a 1.000 mcg al giorno risulta essere limitata.

I pazienti, in fase di test o nel periodo di definizione del dosaggio a seguito dell'impianto della pompa, devono essere posti sotto stretto controllo presso una struttura dotata di attrezzatura e personale idonei. Occorre avere sempre a disposizione l'attrezzatura per le procedure di rianimazione, nel caso in cui si verificano un improvviso pericolo per la vita o gravi reazioni avverse. L'impianto della pompa deve avvenire solamente in centri con personale altamente qualificato, in modo da minimizzare i rischi della fase peri-operatoria.

Terapia di mantenimento

L'obiettivo clinico è quello di mantenere il tono muscolare il più vicino possibile a quello normale e ridurre al minimo la frequenza e la gravità degli spasmi senza indurre effetti indesiderati non tollerabili. Si raccomanda di utilizzare il più basso dosaggio in grado di produrre una risposta adeguata. Sarebbe opportuno mantenere un certo grado di spasticità per evitare che il paziente avverta una sensazione di "paralisi". Inoltre, un certo grado di tono muscolare e spasmi occasionali possono favorire la funzione circolatoria ed eventualmente impedire la formazione di trombosi venosa profonda.

Nei pazienti con spasticità di origine spinale, la dose giornaliera può essere gradualmente aumentata del 10-30% per garantire un adeguato controllo dei sintomi. Nel caso in cui la spasticità sia di origine cerebrale, qualsiasi aumento della dose deve limitarsi al 20% (range: 5-20%).

In entrambi i casi la dose giornaliera potrebbe essere ridotta del 10-20% nel caso in cui il paziente dovesse mostrare effetti collaterali.

Nel caso si rendesse improvvisamente necessario un significativo incremento della dose, questo potrebbe essere indicativo di un'ostruzione del catetere, di una sua dislocazione dalla sede o di un malfunzionamento della pompa.

La dose di mantenimento per l'infusione continua intratecale di baclofene, nei pazienti affetti da spasticità di origine spinale, può variare da 10 a 1.200 mcg/giorno, con una risposta adeguata ottenuta solitamente nella maggior parte dei pazienti con 300-800 mcg/giorno.

Nei pazienti affetti da spasticità di origine cerebrale, la dose di mantenimento trovata varia da 22 a 1.400 mcg/giorno con una dose giornaliera media di 276 mcg al giorno a 12 mesi e 307 mcg al giorno a 24 mesi.

Nei trattamenti a lungo termine, circa il 5% dei pazienti diventa refrattario ad un aumento del dosaggio. Questo potrebbe dipendere da mancata efficacia della terapia.

Non vi è sufficiente esperienza clinica per definire le modalità di trattamento della tolleranza al farmaco. Tuttavia questo fenomeno è stato trattato con successo in ambito ospedaliero grazie ad una "drug holiday", che consiste in una graduale riduzione del baclofene intratecale per un periodo di 2/4 settimane e la successiva sostituzione con una terapia alternativa di trattamento della spasticità (ad esempio solfato di morfina senza conservanti intratecale). Dopo questo periodo può ripristinarsi la risposta al baclofene intratecale: in questo caso il trattamento deve ripartire dalla dose iniziale di infusione continua, a cui far seguire una fase di definizione della dose al fine di evitare un possibile sovradosaggio.

Prestare la massima attenzione quando si passa dal trattamento con baclofene intratecale a quello con morfina e viceversa (fare riferimento alla sezione "Interazioni").

Regolari controlli clinici sono sempre necessari per la verifica dell'adeguatezza della dose, del funzionamento del sistema di somministrazione del farmaco e per il monitoraggio di eventuali effetti collaterali o segni di infezioni.

Popolazione pediatrica

Nei bambini di età compresa fra 4 e <18 anni con spasticità di origine cerebrale e spinale, il dosaggio di mantenimento iniziale per l'infusione continua a lungo termine di Baclofene Molteni varia da 25 a

200 microgrammi/giorno (dose mediana: 100 microgrammi/giorno). La dose giornaliera totale tende ad aumentare durante il primo anno di terapia, pertanto la dose di mantenimento deve essere adattata alla risposta clinica individuale. Esiste un'esperienza limitata con dosi superiori a 1.000 microgrammi/giorno.

La sicurezza e l'efficacia di baclofene per il trattamento della spasticità grave di origine cerebrale o spinale nei bambini al di sotto dei 4 anni di età non sono state stabilite (vedere anche paragrafo 4.4).

Interruzione della somministrazione

Ad eccezione dei casi di emergenza associati ad un sovradosaggio, la terapia dovrà essere interrotta gradualmente con successive riduzioni della dose. La somministrazione di Baclofene Molteni non deve essere interrotta bruscamente (fare riferimento alla sezione "Avvertenze speciali e precauzioni").

Somministrazione: indicazioni particolari

Le fiale da 10mg/5ml, 40mg/20ml e 10mg/20ml di Baclofene Molteni sono state sviluppate appositamente per le pompe per infusione.

L'esatta concentrazione da utilizzare dipende dalla dose totale giornaliera da somministrare e dalla minima velocità di rilascio della pompa stessa.

Per indicazioni più specifiche si raccomanda di consultare il manuale del produttore della pompa.

Modo di somministrazione

Nella maggior parte dei casi, Baclofene Molteni viene somministrato per infusione continua direttamente dopo l'impianto della pompa.

Dopo aver adeguatamente identificato la dose giornaliera e lo stato funzionale del paziente ed aver di conseguenza impostato la pompa, si può iniziare l'uso di un più complesso sistema di rilascio, in modo da ottimizzare il controllo della spasticità al suo variare circadiano. Ad esempio, i pazienti che hanno un aumento degli spasmi durante la notte possono aver bisogno di aumentare la posologia in quelle ore del 20%.

Le modifiche della velocità del flusso devono essere programmate con 2 ore di anticipo rispetto al momento in cui si desidera ottenere l'effetto clinico.

Ogni fiala è monouso. Non sterilizzare una seconda volta.

Il prodotto medicinale deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso. Utilizzare solo soluzioni limpide e prive di particelle.

Per istruzioni sulla diluizione del prodotto prima della somministrazione, fare riferimento alla sezione 6.6.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

Non sono stati condotti studi in pazienti con insufficienza renale in terapia con Baclofene Molteni. Poiché il baclofene è principalmente escreto in forma immodificata attraverso i reni, deve essere somministrato con particolare cura e cautela in pazienti con compromessa funzionalità renale.

Insufficienza epatica

Non sono stati condotti studi in pazienti con insufficienza epatica in terapia con Baclofene Molteni. Poiché il fegato non ha alcun ruolo significativo nel metabolismo del baclofene dopo somministrazione intratecale di Baclofene Molteni, non si raccomanda alcun aggiustamento di dosaggio. Pertanto, non è previsto che l'insufficienza epatica influenzi l'esposizione sistemica al farmaco.

Anziani

Durante gli studi clinici, molti pazienti di oltre 65 anni di età sono stati trattati con Baclofene Molteni senza aumento dei rischi rispetto ai pazienti più giovani. Non sono da attendersi problemi specifici per questo gruppo di età poiché le dosi sono calcolate individualmente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Epilessia farmaco-resistente.
Il farmaco non deve essere somministrato per via diversa da quella intratecale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Gestione medica

Si raccomanda di procedere all'impianto della pompa solo dopo che sia stata valutata la risposta positiva del paziente alla dose test iniziale di baclofene intratecale e/o alla fase di definizione della dose.

Visti i rischi a cui può andare incontro il paziente nella fase iniziale della somministrazione e nella fase di definizione della dose di baclofene intratecale (depressione generale del sistema nervoso centrale (SNC), collasso cardiovascolare e/o insufficienza respiratoria), baclofene intratecale deve essere usato solo sotto stretto controllo medico in strutture dotate delle attrezzature idonee, seguendo attentamente le istruzioni riportate nella sezione "Posologia e modo di somministrazione".

Dispositivi per le procedure di rianimazione devono essere disponibili in caso di sovradosaggio che può comportare rischio per la vita. I medici devono essere adeguatamente istruiti riguardo il trattamento cronico con infusione intratecale di baclofene.

Monitoraggio del paziente

Dopo l'impianto della pompa, in particolar modo durante la fase iniziale dell'utilizzo della pompa stessa ed ogni volta che la dose rilasciata dalla pompa e/o la concentrazione di baclofene nel serbatoio vengono modificate, il paziente deve essere attentamente monitorato fino a che la risposta all'infusione non risulti accettabile e stabile entro limiti ragionevoli.

È importante che il paziente, i medici che lo seguono e tutti gli operatori sanitari coinvolti, ricevano corrette informazioni sui rischi legati a questo tipo di trattamento. Ogni persona coinvolta nel trattamento e nella cura del paziente deve conoscere i segni e i sintomi di un possibile sovradosaggio o sottodosaggio, le procedure da seguire nel caso di intossicazione, così come tutte le misure da attuare in ambiente domestico riguardo la pompa e il sito di inserimento.

Per i pazienti affetti da spasticità dovuta a trauma cranico, si raccomanda di avviare la terapia a lungo termine con Baclofene Molteni solo quando i sintomi di spasticità si sono stabilizzati (vale a dire almeno un anno dopo il trauma).

Fase Test Iniziale

Durante la somministrazione della dose test iniziale è molto importante controllare attentamente la funzione respiratoria e cardiovascolare del paziente, specialmente se il paziente stesso presenta problemi cardiopolmonari o ipotonia dei muscoli dell'apparato respiratorio o se è trattato contemporaneamente con farmaci a base di benzodiazepine od oppiacei, che possono aumentare il rischio di depressione respiratoria.

Prima dell'inizio della fase test iniziale con Baclofene Molteni, il paziente non deve presentare sintomi di infezioni, poiché la presenza di un'infezione sistemica può interferire con la reale risposta del paziente alla dose test iniziale di Baclofene Molteni.

Massa infiammatoria sulla cima del catetere impiantato: sono stati riportati casi di massa infiammatoria sulla cima del catetere impiantato che possono portare gravi compromissioni neurologiche, inclusa paralisi. Sebbene queste siano state riportate con Baclofene Molteni, non sono state confermate dalla MRI a contrasto o dalla istopatologia. I sintomi più frequenti associati con la massa infiammatoria sono: 1) risposta terapeutica diminuita (peggioramento della spasticità, ricomparsa di spasticità precedentemente ben controllata, sintomi da sospensione, scarsa risposta a dosi crescenti o a incrementi di dosaggi frequenti o ampi, 2) dolore, 3) deficit/disfunzione neurologica. I clinici devono monitorare con attenzione i pazienti in terapia intraspinale per ogni nuovo segno o sintomo neurologico. I clinici devono usare il loro giudizio medico riguardo al più appropriato monitoraggio specifico per le esigenze mediche dei loro pazienti per identificare i segni prodromici e i sintomi della massa infiammatoria specialmente se utilizzano composti o miscele che contengono oppiacei.

Nei pazienti con nuovi segni o sintomi neurologici indicativi di una massa infiammatoria, è da prendere in considerazione una consulenza neurochirurgica in quanto molti dei sintomi collegati a una

massa infiammatoria non sono diversi dai sintomi di pazienti con grave spasticità derivante dalla malattia. In alcuni casi, l'utilizzo di una procedura diagnostica per immagini può essere appropriato per confermare o escludere, la diagnosi di una massa infiammatoria.

Impianto della pompa

Prima dell'impianto della pompa, il paziente non deve presentare sintomi di infezioni, poiché la presenza di un'infezione sistemica può aumentare il rischio di complicazioni post-chirurgiche.

Inoltre un'infezione sistemica può complicare la fase di definizione della dose.

Un'infezione locale o l'errata applicazione del catetere intratecale può determinare l'interruzione della somministrazione del farmaco, che può essere causa di un'improvvisa interruzione del trattamento con Baclofene Molteni e dell'insorgere dei sintomi ad essa associati (fare riferimento al paragrafo "Sospensione del trattamento").

Riempimento del serbatoio

Il riempimento del serbatoio deve essere effettuato da personale adeguatamente preparato e qualificato, seguendo le indicazioni del produttore della pompa. Gli intervalli di riempimento del serbatoio devono essere attentamente calcolati in modo da prevenire il completo svuotamento dello stesso, evento che potrebbe causare una ricomparsa di grave spasticità o effetti collaterali potenzialmente pericolosi per la vita provocati dalla sospensione del trattamento con Baclofene Molteni (fare riferimento al paragrafo "Sospensione del trattamento"). Il riempimento del serbatoio deve essere condotto in condizioni di massima asepsi, per evitare contaminazioni microbiche e gravi infezioni a carico del SNC. Dopo ogni riempimento o manipolazione del serbatoio, bisogna monitorare attentamente la situazione clinica del paziente.

Bisogna usare estrema cautela quando si ricarica una pompa impiantabile dotata di accesso diretto al catetere intratecale, poiché un'iniezione diretta nel catetere potrebbe provocare un sovradosaggio che metterebbe in pericolo la prognosi vitale.

Correzione della dose: commenti aggiuntivi.

Per prevenire un'eccessiva ipotonia e possibili conseguenti cadute, Baclofene Molteni deve essere utilizzato con cautela qualora un certo grado di spasticità sia necessaria per mantenere la posizione eretta e per bilanciare la deambulazione o qualora la spasticità contribuisca al mantenimento funzionale.

Infatti può essere importante mantenere un certo tono muscolare e tollerare piuttosto degli spasmi occasionali al fine di facilitare la funzione circolatoria e prevenire la formazione di trombosi venose profonde. Quando possibile, prima di iniziare il trattamento con Baclofene Molteni e sotto stretto controllo medico, si deve tentare di interrompere i trattamenti concomitanti a base di antispastici orali, per evitare un possibile sovradosaggio o interazioni indesiderate tra farmaci. Tuttavia, si deve evitare la brusca riduzione o interruzione delle terapie antispastiche concomitanti durante l'uso cronico di Baclofene Molteni.

Precauzioni per particolari categorie di pazienti

Precauzioni in pazienti pediatrici

I bambini devono avere una sufficiente massa corporea per poter impiantare loro la pompa necessaria per l'infusione cronica. L'uso di baclofene intratecale nella popolazione pediatrica va prescritto esclusivamente da medici specialisti con la necessaria conoscenza ed esperienza. Esistono dati clinici molto limitati relativamente alla sicurezza e all'efficacia dell'uso di baclofene intratecale nei bambini al di sotto dei quattro anni di età.

L'inserimento del catetere transcutaneo nel corso dell'impianto della pompa e la presenza di un tubo per la PEG aumenta l'incidenza di infezioni nei bambini.

Gruppi speciali di pazienti

Nei pazienti con rallentata circolazione del liquido cefalo-rachidiano, provocata ad esempio da blocco causato da infiammazione o trauma, la ridotta distribuzione del Baclofene Molteni può essere causa della diminuzione della sua attività antispastica ed aumentare gli effetti collaterali ad esso correlati.

Nei pazienti con funzionalità renale compromessa, la dose deve essere ridotta tenendo conto delle condizioni cliniche del paziente stesso o del conseguente livello di clearance renale ridotta.

I pazienti con *disturbi psicotici, con schizofrenia, con stati confusionali o con Morbo di Parkinson* devono essere trattati con Baclofene Molteni con molta cautela e tenuti sotto stretto controllo medico, in quanto sono state osservate esacerbazioni delle sopradescritte patologie durante la somministrazione orale di baclofene. Particolare attenzione va prestata a pazienti affetti da epilessia; sono stati riportati casi di crisi epilettiche causate sia da sovradosaggio che da sospensione del trattamento con Baclofene Molteni, così come dal trattamento di pazienti con dosi terapeutiche di Baclofene Molteni intratecale. Baclofene Molteni deve essere usato con cautela in pazienti che hanno presentato episodi di *disriflessia autonoma*.

La stimolazione nocicettiva o l'improvvisa sospensione di Baclofene Molteni potrebbe far aggravare questi episodi.

Baclofene Molteni deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza cerebrovascolare o respiratoria; infatti queste condizioni possono essere esacerbate dall'utilizzo del baclofene. Sono molto improbabili interazioni tra il baclofene somministrato per via intratecale e disturbi latenti, non collegati con il SNC; infatti, la biodisponibilità sistemica del farmaco dopo somministrazione intratecale è di fatto molto più bassa rispetto alla somministrazione orale.

Insufficienza renale

Osservazioni effettuate dopo terapia orale con baclofene, suggeriscono che è necessario prestare cautela nelle seguenti situazioni: episodi precedenti di ulcera peptica, ipertonìa sfinterica preesistente, ridotta funzionalità renale. Raramente, dopo trattamento con baclofene orale, sono stati osservati innalzamenti dei valori delle SGOT (AST), della fosfatasi alcalina, del livello serico di glucosio.

Pazienti anziani

Numerosi pazienti al di sopra dei 65 anni sono stati trattati con Baclofene Molteni durante diversi studi clinici, senza che si verificassero particolari problemi.

Generalmente, i pazienti anziani sono più suscettibili agli effetti collaterali del baclofene orale durante la fase di definizione della dose e lo stesso concetto può essere considerato valido per il Baclofene Molteni.

Tuttavia, poiché i dosaggi sono attentamente calcolati su base individuale, è improbabile che si verifichino particolari problemi nel trattamento dei pazienti anziani.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ml, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Sospensione del trattamento

Un'improvvisa sospensione del trattamento con baclofene intratecale per qualsiasi motivo, rivelata da aumentata spasticità, prurito, parestesia e ipotensione, potrebbe generare conseguenze gravi tra cui uno stato iperattivo con spasmi rapidi ed incontrollati, ipertermia e sintomi correlati a sindrome neurolettica maligna (SNM), cioè confusione mentale e rigidità muscolare. In rari casi sono comparsi attacchi epilettici/status epilepticus, rabdomiolisi, coagulopatia, insufficienze a livello di vari organi e morte. Tutti i pazienti a cui viene somministrato baclofene intratecale sono potenzialmente a rischio nel caso di sospensione del trattamento. Alcune caratteristiche cliniche associate alla sospensione di baclofene intratecale potrebbero assomigliare nella sintomatologia a disriflessia autonoma, infezione (sepsi), ipertermia maligna, sindrome neurolettica maligna (SNM) o altre condizioni associate con stato ipermetabolico o rabdomiolisi estesa.

I pazienti, medici e operatori sanitari dovranno essere informati dell'importanza di tenere una tabella con la tempistica delle visite per il riempimento della pompa e dovranno essere attenti a segnali e sintomi dovuti alla sospensione del trattamento con baclofene, soprattutto a quelli che compaiono nella fase iniziale della sindrome da sospensione.

Nella maggior parte dei casi i sintomi da sospensione compaiono entro poche ore dall'interruzione della somministrazione di baclofene intratecale. Tra i motivi principali per la sospensione improvvisa della terapia è possibile annoverare il funzionamento non corretto del catetere (soprattutto dovuto a distacco), un volume eccessivamente basso di farmaco nel serbatoio della pompa e batterie della pompa scariche; in alcuni casi l'errore umano può essere la causa, o comunque può contribuire alla sospensione improvvisa della terapia. Per evitare la brusca sospensione della somministrazione di baclofene intratecale, è necessario fare attenzione alla programmazione ed al controllo del sistema di infusione, alla programmazione/procedure di ricarica ed agli allarmi della pompa.

Il trattamento suggerito per la sospensione di Baclofene Molteni consiste nel ripristino di Baclofene Molteni al dosaggio uguale o vicino a quello utilizzato prima dell'interruzione. Tuttavia, se il ripristino del rilascio intratecale risulta rallentato, il trattamento con farmaci agonisti GABAergici come Baclofene Molteni orale o enterale, oppure con benzodiazepine orali, enterali o endovenose può prevenire sequele potenzialmente fatali. Non si deve far ricorso a Baclofene Molteni orale o enterale da solo per bloccare la progressione degli effetti da sospensione di baclofene intratecale.

Le informazioni specifiche per l'impianto, la programmazione e/o la ricarica della pompa vengono fornite dal fabbricante della pompa stessa e devono essere attentamente seguite.

Scoliosi

In pazienti trattati con Baclofene Molteni sono stati segnalati comparsa di scoliosi o peggioramento di scoliosi preesistente. Durante il trattamento con Baclofene Molteni si devono monitorare i segni di scoliosi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non è disponibile un'esperienza sistematica sufficiente per prevedere interazioni specifiche di Baclofene Molteni con altri farmaci.

Quando possibile, la concomitante somministrazione con altri farmaci orali antispastici dovrebbe essere interrotta per evitare un possibile sovradosaggio o interazioni collaterali indesiderate, preferibilmente prima di iniziare la somministrazione di Baclofene Molteni per infusione e sotto stretto controllo medico.

Tuttavia è necessario evitare qualsiasi improvvisa riduzione o sospensione di altri farmaci antispastici in somministrazione concomitante nel corso del trattamento cronico con Baclofene Molteni.

La combinazione di morfina e baclofene intratecale ha provocato un caso di ipotensione in un paziente. Non si può escludere che potenzialmente questa associazione possa causare dispnea o altri sintomi al SNC.

La concomitante somministrazione di altri agenti per via intratecale è stata poco indagata e sono disponibili scarsi dati relativi alla sicurezza di tali combinazioni.

L'effetto depressivo dell'alcol e altri farmaci che agiscono sul SNC potrebbe sommarsi a quelli del Baclofene Molteni.

La concomitante somministrazione di baclofene orale e anti-depressivi triciclici potrebbe aumentare l'effetto di baclofene e indurre una marcata ipotonia muscolare. È necessario prestare la massima attenzione quando si somministra Baclofene Molteni con questi altri farmaci.

La somministrazione concomitante di baclofene orale e agenti anti-ipertensivi potrebbe aumentare i problemi di pressione sanguigna. Potrebbe essere opportuno monitorare la pressione stessa e correggere il dosaggio degli anti-ipertensivi.

In caso di concomitante somministrazione di levodopa, c'è il rischio di aumento degli effetti indesiderati associati a quest'ultima (confusione mentale, allucinazioni, agitazione).

L'uso concomitante di baclofene intratecale e di anestetici generali (es.: fentanyl, propofol) può aumentare il rischio di disturbi cardiaci e convulsioni. Quindi, bisogna avere cautela quando si somministrano anestetici a pazienti che ricevono Baclofene Molteni intratecale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono in letteratura studi adeguati e sufficientemente documentati su donne in gravidanza.

Il baclofene attraversa la placenta.

Baclofene Molteni non deve essere usato in gravidanza a meno che il potenziale beneficio superi il potenziale rischio nel feto. Studi sugli animali hanno dimostrato l'effetto teratogeno del baclofene in seguito a somministrazione orale (fare riferimento al paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se livelli misurabili del medicinale possano essere ritrovati nel latte materno di madri che allattano trattate con Baclofene Molteni. In dosi orali terapeutiche, il principio attivo passa nel latte materno ma in quantità minime tali per cui il bambino non dovrebbe accusare alcun effetto indesiderato.

Fertilità

Alla palpazione è stata rilevata la presenza di cisti ovariche in circa il 4% di pazienti affette da sclerosi multipla a cui è stato somministrato baclofene per via orale per un anno. Nella maggior parte dei casi, le cisti sono scomparse spontaneamente mentre le pazienti hanno continuato la terapia con baclofene intratecale. Le cisti ovariche hanno una ricorrenza spontanea anche in una determinata percentuale di popolazione femminile sana.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

È stata riscontrata sonnolenza associata all'uso di baclofene intratecale.

I pazienti devono essere avvertiti di prestare massima attenzione durante la guida di veicoli, l'utilizzo di altri macchinari pericolosi o lo svolgimento di qualsiasi attività potenzialmente pericolosa, in caso di diminuita attenzione provocata dal farmaco.

4.8 Effetti indesiderati

In molti casi non può essere stabilito un collegamento casuale tra gli effetti osservati e la somministrazione di baclofene visto che molti degli effetti indesiderati causati dal farmaco potrebbero anche essere causati da un'altra patologia. Comunque alcune reazioni comunemente riportate (sonnolenza, stanchezza, cefalea, nausea, ipotensione, ipotonia) sembrano essere correlate al farmaco. Questi effetti sono per la maggior parte transitori e si verificano essenzialmente nella fase test iniziale o di modifica della concentrazione del farmaco.

Tabella 1

Le reazioni avverse sono elencate in accordo alle classi sistema - organi secondo MedDRA.

Gli effetti indesiderati sono classificati in base all'apparato coinvolto e alla frequenza. In ogni classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente, in base alla seguente classificazione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$).

<i>Disturbi del Metabolismo e della nutrizione</i>	
Non comuni	Disidratazione.
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Comuni	Depressione, ansia, agitazione.
Non comuni	Ideazione suicidaria, tentativo di suicidio, allucinazioni, paranoia, stato euforico.
Non nota	Disforia.
<i>Patologie del Sistema nervoso</i>	
Molto comuni	Sonnolenza (soprattutto durante la fase test iniziale).
Comuni	Convulsioni, sedazione, vertigini-sensazione di svenimento, crisi epilettiche (soprattutto a seguito di improvvisa interruzione del trattamento), cefalea, parestesia, disartria, letargia, insonnia confusione-disorientamento.
Non comuni	Atassia, perdita di memoria, nistagmo.
Convulsioni e cefalea compaiono più spesso in pazienti con spasticità di origine cerebrale che in pazienti con spasticità di origine spinale.	
<i>Patologie dell'occhio</i>	
Comune	Disturbo di accomodazione, visione offuscata, diplopia.
<i>Patologie cardiache</i>	
Non comuni	Bradycardia.
<i>Patologie vascolari</i>	
Comuni	Ipotensione.

Non comuni	Ipertensione, trombosi venosa profonda, arrossamento cutaneo, pallore.
<i>Patologie respiratorie, toraciche, mediastiniche</i>	
Comuni	Depressione respiratoria, dispnea, polmonite.
Non nota	Bradipnea.
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Comuni	Nausea/vomito, costipazione, secchezza delle fauci, diarrea, perdita di appetito, aumentata salivazione.
Non comuni	Occlusione intestinale, disfagia, perdita del gusto.
Nausea e vomito compaiono più spesso in pazienti con spasticità di origine cerebrale che in pazienti con spasticità di origine spinale.	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Comuni	Orticaria, prurito, edema facciale e periferico.
Non comuni	Alopecia, iperidrosi.
<i>Patologie del Sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Molto comuni	Ipotonia muscolare (soprattutto nel corso della fase test iniziale – effetti transitori).
Comuni	Ipertonia muscolare.
Non nota	Scoliosi (vedere paragrafo 4.4).
<i>Patologie renali e urinarie</i>	
Comuni	Incontinenza urinaria, ritenzione urinaria.
Ritenzione urinaria compare più spesso in pazienti con spasticità di origine cerebrale che in pazienti con spasticità di origine spinale.	
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	
Comuni	Disfunzioni sessuali (Baclofene Molteni intratecale può compromettere l'erezione e l'eiaculazione. Questo effetto è reversibile con la sospensione di Baclofene Molteni).
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Comuni	Astenia, piressia, dolore, brividi.
Non comuni	Ipotermia.
Rari	Sintomi da sospensione che possono causare un rischio per la vita, come conseguenza dell'improvvisa interruzione della terapia (vedere la sezione "Interruzione della terapia").

Non viene fatto riferimento agli effetti indesiderati causati dal sistema di somministrazione (ad esempio massa infiammatoria sulla cima del catetere impiantato, non corretto posizionamento del catetere, infezioni locali, meningite, sovradosaggio a causa della manipolazione non corretta del sistema).

In un test di screening, la presenza del tubo per la PEG ha aumentato l'incidenza di infezioni profonde nei bambini.

Segnalazione di reazioni avverse

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Si raccomanda di prestare particolare attenzione al riconoscimento precoce dei sintomi di un eventuale sovradosaggio, specialmente durante la fase test iniziale e di definizione del dosaggio; la stessa cautela deve essere prestata quando si ricomincia una terapia con Baclofene Molteni precedentemente interrotta per breve periodo.

I sintomi di sovradosaggio possono apparire improvvisamente o in modo graduale.

Sintomi da sovradosaggio: eccessiva ipotonia muscolare, sonnolenza, sensazione di svenimento, vertigini, sedazione, crisi convulsive, perdita di coscienza, ipersalivazione, nausea, vomito.

In caso di grave sovradosaggio si possono verificare depressione respiratoria, apnea e coma.

Gravi episodi di sovradosaggio si possono verificare ad esempio a causa di un passaggio inavvertito del contenuto del catetere nello spazio intratecale durante la verifica di permeabilità/posizionamento del catetere stesso.

Altre cause di sovradosaggio possono essere dovute ad errori nella programmazione, ad aumenti troppo rapidi della dose di farmaco, a trattamenti concomitanti con baclofene orale. Controllare sempre che il sovradosaggio non sia dovuto ad un cattivo funzionamento della pompa.

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico per il trattamento del sovradosaggio da Baclofene Molteni, in ogni caso vengono solitamente adottate le seguenti misure:

1. Rimuovere dalla pompa il più rapidamente possibile ogni eventuale residuo di baclofene.
2. Se necessario, il paziente che presenta depressione respiratoria deve essere intubato fino alla completa eliminazione del farmaco.

In alcuni casi, per contrastare gli effetti sul SNC, sulla sonnolenza profonda e sulla depressione respiratoria, si è visto che può essere favorevole l'utilizzo di fisostigmina endovena.

Tuttavia, bisogna prestare molta cautela qualora si ricorresse all'utilizzo di fisostigmina endovena, in quanto si potrebbero verificare crisi convulsive, bradicardia e disturbi della conduzione cardiaca. Può essere effettuata una prova con una dose complessiva di fisostigmina di 1-2 mg endovena per un periodo di 5-10 minuti.

Durante questo periodo i pazienti devono essere attentamente controllati. Nei pazienti che mostrano una risposta positiva si possono somministrare dosi ripetute di 1 mg di fisostigmina ad intervalli di 30-60 minuti per mantenere un'adeguata respirazione e grado di vigilanza.

La fisostigmina può essere inefficace nei casi di forte sovradosaggio di baclofene; i pazienti possono in questo caso necessitare di ventilazione artificiale.

Nel caso in cui l'iniezione lombare non sia controindicata, si può prendere in considerazione nel primo stadio di intossicazione, il prelievo di 30-40 ml di liquido cerebro-spinale in modo da ridurre la concentrazione di baclofene.

Supportare le funzioni cardiovascolari. In caso di convulsioni somministrare con cautela diazepam endovenoso.

La fisostigmina è consigliata solo nel caso di grave tossicità non responsiva a misure di supporto.

Nei bambini è possibile somministrare una dose pari a 0,02 mg/kg di fisostigmina endovena ad una velocità non superiore a 0,5 mg al minuto. Questa dose può essere ripetuta a intervalli variabili tra i 5 e 10 minuti fino ad ottenere l'effetto terapeutico oppure prevedere la somministrazione di una dose totale pari a 2 mg.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: miorilassante, altri agenti che agiscono a livello centrale

Codice ATC: M03B X01

Meccanismo di azione

Il baclofene deprime sia la trasmissione dei riflessi monosinaptici che polisintaptici a livello del midollo spinale, stimolando i recettori GABA_B.

Effetti farmacodinamici

La struttura chimica del baclofene è analoga a quella dell'acido gamma-amminobutirrico (GABA), che è un neurotrasmettitore inibitore.

La trasmissione neuromuscolare non è influenzata dal baclofene. La molecola esercita un effetto antinocicettivo. Nei disturbi neurologici associati a spasmi dei muscoli scheletrici, il baclofene agisce riducendo la contrazione muscolare e l'intensità del dolore dovuto allo spasmo e alle clonie.

Efficacia clinica e sicurezza

Il baclofene migliora la motilità dei pazienti, rendendoli più autonomi nei movimenti e facilita la fisioterapia. Il baclofene ha proprietà depressive sul SNC, pertanto causa sedazione, sonnolenza, depressione del sistema cardiovascolare e respiratorio. Baclofene Molteni può essere considerato come alternativa ad operazioni neurochirurgiche distruttive.

Quando il baclofene viene introdotto direttamente nello spazio intratecale, permette un trattamento efficace della spasticità con dosi circa da 400 a 1.000 volte inferiori rispetto a quelle impiegate per via orale.

Bolo intratecale

Il farmaco solitamente inizia ad agire da mezz'ora ad un'ora dopo la somministrazione di una singola dose intratecale. L'azione antispastica massima si manifesta circa 4 ore dopo la somministrazione della dose e la sua azione dura da 4 ad 8 ore. L'insorgenza dell'azione, la risposta massimale e la durata d'azione dipendono dal paziente, dalla dose, dalla gravità dei sintomi, dal metodo e dalla velocità di somministrazione del farmaco.

Infusione continua

Con infusione continua l'azione antispastica del baclofene inizia da 6 ad 8 ore dopo l'inizio dell'infusione continua stessa. L'effetto massimo viene osservato entro 24/48 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I seguenti parametri di farmacocinetica devono essere considerati sia alla luce del tipo di somministrazione (intratecale) che delle modalità di lenta circolazione del liquido cerebrospinale.

Assorbimento

L'infusione diretta nel fluido cerebrospinale evita i processi di assorbimento e permette il legame per adsorbimento con i recettori nel corno dorsale del midollo spinale.

Distribuzione

Dopo singola iniezione in bolo o infusione rapida, il volume di distribuzione del baclofene è stato calcolato tra 22 e 157 ml, a partire dalla concentrazione nel liquido cerebro-spinale. Quando somministrato per infusione intratecale continua con dose giornaliera di 50-1.200 mcg, la concentrazione di baclofene a livello del liquido cerebro-spinale varia tra 130-1.240 ng/ml. Dai valori del tempo di emivita nel liquido cerebrospinale si constata che le concentrazioni allo steady-state si raggiungono entro 1/2 giorni. Durante l'infusione intratecale, le concentrazioni plasmatiche non superano i 5 ng/ml: questo dato conferma che il passaggio del baclofene attraverso la barriera ematoencefalica è lento.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione nel liquido cerebrospinale dopo singola iniezione in bolo o dopo infusione rapida di 50 fino a 136 mcg, presenta un intervallo di 1.5 ore. Non è stato determinato il tempo di emivita del baclofene dopo aver raggiunto lo steady-state nel liquido cerebrospinale.

Sia dopo singola iniezione in bolo che dopo infusione cronica lombare subaracnoidea effettuata con una pompa impiantabile, la clearance nel liquido cerebrospinale è di circa 30 ml/h.

Quando si è raggiunto lo steady-state durante infusione intratecale continua, il gradiente di concentrazione del baclofene tra il liquido cerebrospinale lombare e cisternale è compreso in un range tra 1,8 : 1 e 8,7 : 1 (media 4 : 1). Ciò è di notevole importanza clinica in quanto la spasticità delle estremità inferiori può essere efficacemente trattata con minori effetti sugli arti superiori e con pochissimi effetti indesiderati sul SNC.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non sono disponibili dati di farmacocinetica in pazienti anziani dopo somministrazione di Baclofene Molteni. Quando viene somministrata una dose singola della formulazione orale, i dati suggeriscono che i pazienti anziani hanno un'eliminazione più lenta, ma un'esposizione sistemica a baclofene simile a quella osservata nei giovani adulti. Tuttavia, l'estrapolazione di questi risultati al trattamento con dosi ripetute suggerisce differenze farmacocinetiche non significative tra gli adulti giovani ed i pazienti anziani.

Pediatria

Nei pazienti pediatrici le concentrazioni plasmatiche sono state pari o inferiori a 10 ng/ml.

Insufficienza epatica

Non sono disponibili dati di farmacocinetica in pazienti con insufficienza epatica dopo somministrazione di Baclofene Molteni. Tuttavia, poiché il fegato non ha un ruolo significativo nel metabolismo di baclofene, è improbabile che in pazienti con insufficienza epatica la sua farmacocinetica sia alterata in modo clinicamente significativo.

Insufficienza renale

Non sono disponibili dati di farmacocinetica in pazienti con insufficienza renale dopo somministrazione di Baclofene Molteni. Poiché baclofene è eliminato prevalentemente in forma immodificata attraverso i reni, non si può escludere che in pazienti con insufficienza renale si possa verificare un accumulo di farmaco immodificato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Uno studio della durata di due anni condotto sul ratto ha dimostrato che il baclofene, somministrato per via orale, non è cancerogeno. Nello stesso studio si è osservato un aumento dose-dipendente dell'incidenza di cisti ovariche, ed un incremento meno marcato di episodi di ipertrofia ed emorragia a livello delle ghiandole surrenali. La rilevanza clinica di questi dati non è conosciuta. I test di mutagenesi *in vitro* e *in vivo* non hanno dimostrato alcun effetto mutagenico.

È stato dimostrato che il baclofene, quando somministrato per via orale ad alte dosi, provoca un aumento dell'incidenza di onfaloceli (ernie ventrali) nei feti dei ratti.

Non è stato osservato alcun effetto teratogeno nei topi.

È stata invece osservata una maggiore incidenza di ossificazione sternale incompleta nei feti dei ratti a cui sono state somministrate alte dosi orali di baclofene. Alte dosi di baclofene per via orale hanno anche aumentato l'incidenza di nuclei falangei non ossificati negli arti anteriori e posteriore dei feti dei ratti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

È stato dimostrato che il destrosio è incompatibile con il baclofene, a causa della reazione chimica che si verifica tra le due sostanze.

Questo farmaco non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli indicati nella sezione 6.6.

6.3 Periodo di validità

5 anni

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono di esclusiva responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non refrigerare e non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Baclofene Molteni 0,05 mg/1 ml

Fiale in vetro incolore di Tipo I da 2 ml con marcatura di forma circolare blu e con sistema di apertura score-break. Confezione da 5 e 10 fiale contenente 1 ml di soluzione.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il prodotto avanzato deve essere eliminato.

Istruzioni d'uso

Baclofene Molteni va utilizzato per somministrazione intratecale e per infusione intratecale continuativa, come indicato nelle istruzioni per l'uso del sistema infusionale.

Per aprire la confezione di Baclofene Molteni, tenere la confezione con entrambe le mani e ruotare le estremità in direzione opposta fino ad aprirla.

Stabilità

Baclofene Molteni risulta essere stabile per 180 giorni nelle pompe impiantabili certificate UE.

Quando possibile, i prodotti medicinali per uso parenterale devono essere controllati con particolare attenzione prima della somministrazione per verificare l'assenza di particolato o variazioni della colorazione della soluzione.

Specifiche indicazioni di somministrazione

La concentrazione specifica da utilizzare dipende dalla dose giornaliera totale necessaria, così come dalla velocità minima di rilascio della pompa. Si raccomanda di consultare il manuale del produttore per le indicazioni specifiche.

Istruzioni per la diluizione

Per i pazienti che necessitano di concentrazioni diverse da 50 mcg/ml, 500 mcg/ml o 2.000 mcg/ml, Baclofene Molteni deve essere diluito in condizioni asettiche con cloruro di sodio per preparazioni iniettabili.

Sistemi di somministrazione

Sono stati utilizzati diversi sistemi per la somministrazione a lungo termine di baclofene intratecale. Tra questi sono comprese pompe certificate UE, ossia sistemi impiantabili con serbatoio ricaricabile che, tramite anestesia locale o generale, vengono impiantati in una tasca sottocutanea, generalmente localizzata nella parete addominale. Questi sistemi sono connessi ad un catetere intratecale che passa per via sottocutanea nello spazio sub-aracnoideo.

Si raccomanda, prima di utilizzare altri sistemi di somministrazione, di accertarsi che siano confermate le specifiche tecniche degli stessi, inclusa la stabilità chimica del baclofene nel serbatoio, al fine di soddisfare i requisiti per la somministrazione intratecale del baclofene.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.
Strada Statale 67 Tosco Romagnola,
Fraz. Granatieri – 50018 Scandicci (FI)
Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

N° AIC 040646010 - " 0,05mg/1ml soluzione iniettabile" 10 fiale in vetro 1ml

N° AIC 040646059 - " 0,05mg/1ml soluzione iniettabile" 5 fiale in vetro 1ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Marzo 2013/Giugno 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Baclofene Molteni 10 mg/5 ml soluzione per infusione
Baclofene Molteni 40 mg/20 ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Baclofene Molteni 10 mg/5 ml soluzione per infusione

1 ml di soluzione per infusione contiene 2,0 mg (2.000 mcg) di baclofene, 3,5 mg di sodio.

1 fiala contiene 10 mg (10.000 mcg) di baclofene, 17,5 mg di sodio.

Baclofene Molteni 40mg/20ml soluzione per infusione

1 ml di soluzione per infusione contiene 2,0 mg (2.000 mcg) di baclofene, 3,5 mg di sodio.

1 fiala contiene 40 mg (40.000 mcg) di baclofene, 70 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Soluzione limpida ed incolore in fiale

Il pH della soluzione è compreso tra 5,5 e 6,8.

L'osmolarità della soluzione è compresa tra 270 e 300 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Baclofene Molteni è indicato nei pazienti affetti da grave spasticità cronica associata a trauma, sclerosi multipla, o altre patologie del midollo spinale che non rispondono al baclofene e/o ad altri agenti antispastici somministrati per via orale e/o nei pazienti che abbiano effetti collaterali non tollerabili causati da antispastici orali somministrati a dosi terapeutiche.

Baclofene Molteni è stato impiegato con successo nei pazienti adulti con grave spasticità di origine cerebrale, dipendente ad esempio da paralisi cerebrale, lesioni traumatiche del cranio o patologie cerebrovascolari; tuttavia, l'esperienza clinica in merito risulta limitata.

Popolazione pediatrica

Baclofene Molteni è indicato in pazienti di età compresa fra 4 e <18 anni, affetti da spasticità cronica grave di origine cerebrale o spinale (associata a lesione, sclerosi multipla o altre malattie del midollo spinale), che non rispondono ad antispastici somministrati per via orale (incluso baclofene per via orale) e/o che manifestano effetti indesiderati non tollerabili a dosaggi orali terapeutici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per la determinazione del dosaggio, Baclofene Molteni viene somministrato in bolo singolo (mediante catetere spinale o iniezione lombare) e, per uso cronico, con una pompa impiantabile per somministrazione continua di Baclofene Molteni nello spazio intratecale (pompe certificate UE). Per stabilire il regime posologico ottimale della terapia di mantenimento, ogni paziente viene sottoposto ad una fase di selezione iniziale con bolo intratecale, a cui fa seguito un'attenta titolazione individualizzata per la determinazione della dose.

La somministrazione di Baclofene Molteni mediante sistemi impiantabili deve essere effettuata esclusivamente da medici che possiedono le necessarie conoscenze e competenze.

Le istruzioni specifiche riguardanti l'impianto, la programmazione e/o la ricarica della pompa impiantabile vengono fornite dal produttore della pompa e devono essere rigorosamente rispettate.

L'efficacia del baclofene intratecale è stata dimostrata con studi clinici randomizzati e controllati, effettuati con una pompa certificata UE. Questo è un sistema di somministrazione impiantabile: un serbatoio ricaricabile viene impiantato sotto la cute, generalmente nella parete addominale.

Questo sistema è connesso ad un catetere intratecale che passa per via sottocutanea nello spazio sub-aracnoideo.

Posologia

Fase Test Iniziale

Prima di iniziare il trattamento con infusione continua di Baclofene Molteni, i pazienti devono dimostrare di rispondere al trattamento con baclofene intratecale in bolo, nella fase di selezione iniziale.

Una dose test di Baclofene Molteni in bolo viene generalmente somministrata mediante iniezione lombare o catetere intratecale, al fine di ottenere una risposta.

I pazienti non dovranno presentare infezioni nella fase di screening, poiché un'infezione sistemica potrebbe non permettere l'accurata valutazione della risposta ottenuta.

Solitamente, la dose test iniziale è di 25 o di 50 mcg, incrementabile di 25 mcg ad intervalli di 24 ore, fino a che si osservi una risposta clinica di durata compresa tra 4 e 8 ore. La dose deve essere somministrata interamente in non meno di un minuto tramite barbotage.

A questo scopo sono particolarmente adatte le fiale a basso dosaggio (0,05 mg/1ml, corrispondenti a 50 microgrammi/ml).

La prima dose deve essere somministrata in ambiente attrezzato per le procedure di rianimazione.

Per poter definire un paziente che risponde alla terapia deve verificarsi una significativa diminuzione del tono muscolare e/o della frequenza e/o della gravità degli spasmi.

La sensibilità al trattamento con baclofene è molto variabile da soggetto a soggetto.

Si sono verificati casi di grave sovradosaggio (coma) in pazienti adulti trattati con una singola dose test di 25 mcg.

I pazienti che non rispondono a una dose test di 100 mcg non devono essere trattati con ulteriori quantità di farmaco e non devono essere sottoposti ad un trattamento per infusione continua intratecale.

Durante la somministrazione della dose test iniziale è molto importante controllare attentamente la funzione respiratoria e cardiovascolare del paziente, specialmente se il paziente stesso presenta problemi cardiopolmonari ed ipotonia dei muscoli dell'apparato respiratorio o sia stato trattato contemporaneamente con farmaci a base di benzodiazepine od oppiacei, poiché questi possono aumentare il rischio di depressione respiratoria.

Popolazione pediatrica

Fase di screening

La dose test iniziale intratecale per pazienti di età compresa fra 4 e <18 anni deve essere di 25-50 microgrammi/giorno in base all'età e al peso del bambino. I pazienti che non rispondono alla dose possono ricevere un aumento di 25 microgrammi/giorno ogni 24 ore. La dose massima nella fase di screening non deve superare i 100 microgrammi/giorno nei pazienti pediatrici.

Fase di definizione della dose

Dopo aver avuto conferma della risposta positiva del paziente alla dose test in bolo di Baclofene Molteni, è possibile decidere in favore di un'infusione intratecale utilizzando un apposito dispositivo di rilascio del farmaco. Le infezioni possono aumentare il rischio di complicazioni chirurgiche o rendere complicati i tentativi di definizione della dose.

Per determinare la dose giornaliera totale iniziale di Baclofene Molteni da impiegare nel dispositivo, bisogna raddoppiare la dose che nella fase di selezione ha dato un effetto positivo e somministrarla in un periodo di 24 ore. Nel caso in cui l'efficacia della dose in bolo sia durata più di 12 ore, la dose iniziale giornaliera deve essere uguale alla dose bolo con somministrazione nell'arco delle 24 ore.

Nelle prime 24 ore il dosaggio non deve essere aumentato. Dopo le prime 24 ore, il dosaggio deve essere adattato gradualmente, con piccole variazioni giornaliere in modo da raggiungere l'effetto desiderato. Al fine di evitare un possibile sovradosaggio, l'incremento giornaliero non deve superare il 10 – 30%. Nei pazienti con spasticità di origine cerebrale, dopo le prime 24 ore, il dosaggio deve essere adattato gradualmente su base giornaliera in modo da raggiungere l'effetto desiderato. Al fine di evitare un possibile sovradosaggio, l'incremento giornaliero non deve superare il 5 – 15%.

Con le pompe programmabili il dosaggio deve essere aumentato solo una volta ogni 24 ore. Per le pompe non programmabili dotate di un catetere di 76 cm e che rilasciano 1 ml di soluzione al giorno, è consigliabile rispettare intervalli di 48 ore prima della valutazione della risposta. Se la dose giornaliera è stata aumentata significativamente e non si è osservato alcun effetto clinico, si raccomanda di controllare il funzionamento della pompa e la permeabilità del catetere.

L'esperienza clinica con dosi superiori a 1.000 mcg al giorno risulta essere limitata.

I pazienti, in fase di test o nel periodo di definizione del dosaggio a seguito dell'impianto della pompa, devono essere posti sotto stretto controllo presso una struttura dotata di attrezzatura e personale idonei. Occorre avere sempre a disposizione l'attrezzatura per le procedure di rianimazione, nel caso in cui si verificano un improvviso pericolo per la vita o gravi reazioni avverse. L'impianto della pompa deve avvenire solamente in centri con personale altamente qualificato, in modo da minimizzare i rischi della fase peri-operatoria.

Terapia di mantenimento

L'obiettivo clinico è quello di mantenere il tono muscolare il più vicino possibile a quello normale e ridurre al minimo la frequenza e la gravità degli spasmi senza indurre effetti indesiderati non tollerabili. Si raccomanda di utilizzare il più basso dosaggio in grado di produrre una risposta adeguata. Sarebbe opportuno mantenere un certo grado di spasticità per evitare che il paziente avverta una sensazione di "paralisi". Inoltre, un certo grado di tono muscolare e spasmi occasionali possono favorire la funzione circolatoria ed eventualmente impedire la formazione di trombosi venosa profonda.

Nei pazienti con spasticità di origine spinale, la dose giornaliera può essere gradualmente aumentata del 10-30% per garantire un adeguato controllo dei sintomi. Nel caso in cui la spasticità sia di origine cerebrale, qualsiasi aumento della dose deve limitarsi al 20% (range: 5-20%).

In entrambi i casi la dose giornaliera potrebbe essere ridotta del 10-20% nel caso in cui il paziente dovesse mostrare effetti collaterali.

Nel caso si rendesse improvvisamente necessario un significativo incremento della dose, questo potrebbe essere indicativo di un'ostruzione del catetere, di una sua dislocazione dalla sede o di un malfunzionamento della pompa.

La dose di mantenimento per l'infusione continua intratecale di baclofene, nei pazienti affetti da spasticità di origine spinale, può variare da 10 a 1.200 mcg/giorno, con una risposta adeguata ottenuta solitamente nella maggior parte dei pazienti con 300-800 mcg/giorno.

Nei pazienti affetti da spasticità di origine cerebrale, la dose di mantenimento trovata varia da 22 a 1.400 mcg/giorno con una dose giornaliera media di 276 mcg al giorno a 12 mesi e 307 mcg al giorno a 24 mesi.

Nei trattamenti a lungo termine, circa il 5% dei pazienti diventa refrattario ad un aumento del dosaggio. Questo potrebbe dipendere da mancata efficacia della terapia.

Non vi è sufficiente esperienza clinica per definire le modalità di trattamento della tolleranza al farmaco. Tuttavia questo fenomeno è stato trattato con successo in ambito ospedaliero grazie ad una "drug holiday" del trattamento, che consiste in una graduale riduzione del baclofene intratecale per un periodo di 2/4 settimane e la successiva sostituzione con una terapia alternativa di trattamento della spasticità (ad esempio solfato di morfina senza conservanti intratecale). Dopo questo periodo può ripristinarsi la risposta al baclofene intratecale: in questo caso il trattamento deve ripartire dalla dose iniziale di infusione continua, a cui far seguire una fase di definizione della dose al fine di evitare un possibile sovradosaggio.

Prestare la massima attenzione quando si passa dal trattamento con baclofene intratecale a quello con morfina e viceversa (fare riferimento alla sezione "Interazioni").

Regolari controlli clinici sono sempre necessari per la verifica dell'adeguatezza della dose, del funzionamento del sistema di somministrazione del farmaco e per il monitoraggio di eventuali effetti collaterali o segni di infezioni.

Popolazione pediatrica

Nei bambini di età compresa fra 4 e <18 anni con spasticità di origine cerebrale e spinale, il dosaggio di mantenimento iniziale per l'infusione continua a lungo termine di Baclofene Molteni varia da 25 a 200 microgrammi/giorno (dose media: 100 microgrammi/giorno). La dose giornaliera totale tende ad aumentare durante il primo anno di terapia, pertanto la dose di mantenimento deve essere adattata alla risposta clinica individuale. Esiste un'esperienza limitata con dosi superiori a 1.000 microgrammi/giorno.

La sicurezza e l'efficacia di baclofene per il trattamento della spasticità grave di origine cerebrale o spinale nei bambini al di sotto dei 4 anni di età non sono state stabilite (vedere anche paragrafo 4.4).

Interruzione della somministrazione

Ad eccezione dei casi di emergenza associati ad un sovradosaggio, la terapia dovrà essere interrotta gradualmente con successive riduzioni della dose. La somministrazione di Baclofene Molteni non deve essere interrotta bruscamente (fare riferimento alla sezione "Avvertenze speciali e precauzioni").

Somministrazione: indicazioni particolari

Le fiale da 10mg/5ml, 40mg/20ml e 10mg/20ml di Baclofene Molteni sono state sviluppate appositamente per le pompe per infusione.

L'esatta concentrazione da utilizzare dipende dalla dose totale giornaliera da somministrare e dalla minima velocità di rilascio della pompa stessa.

Per indicazioni più specifiche si raccomanda di consultare il manuale del produttore della pompa.

Modo di somministrazione

Nella maggior parte dei casi, Baclofene Molteni viene somministrato per infusione continua direttamente dopo l'impianto della pompa.

Dopo aver adeguatamente identificato la dose giornaliera e lo stato funzionale del paziente ed aver di conseguenza impostato la pompa, si può iniziare l'uso di un più complesso sistema di rilascio, in modo da ottimizzare il controllo della spasticità al suo variare circadiano. Ad esempio, i pazienti che hanno un aumento degli spasmi durante la notte possono aver bisogno di aumentare la posologia in quelle ore del 20%.

Le modifiche della velocità del flusso devono essere programmate con 2 ore di anticipo rispetto al momento in cui si desidera ottenere l'effetto clinico.

Ogni fiala è monouso. Non sterilizzare una seconda volta.

Il prodotto medicinale deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso. Utilizzare solo soluzioni limpide e prive di particelle.

Per istruzioni sulla diluizione del prodotto prima della somministrazione, fare riferimento alla sezione 6.6.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

Non sono stati condotti studi in pazienti con insufficienza renale in terapia con Baclofene Molteni. Poiché il baclofene è principalmente escreto in forma immodificata attraverso i reni, deve essere somministrato con particolare cura e cautela in pazienti con compromessa funzionalità renale.

Insufficienza epatica

Non sono stati condotti studi in pazienti con insufficienza epatica in terapia con Baclofene Molteni. Poiché il fegato non ha alcun ruolo significativo nel metabolismo del baclofene dopo somministrazione intratecale di Baclofene Molteni, non si raccomanda alcun aggiustamento di dosaggio. Pertanto, non è previsto che l'insufficienza epatica influenzi l'esposizione sistemica al farmaco.

Anziani

Durante gli studi clinici, molti pazienti di oltre 65 anni di età sono stati trattati con Baclofene Molteni senza aumento dei rischi rispetto ai pazienti più giovani. Non sono da attendersi problemi specifici per questo gruppo di età poiché le dosi sono calcolate individualmente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Epilessia farmaco-resistente.

Il farmaco non deve essere somministrato per via diversa da quella intratecale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego*Gestione medica*

Si raccomanda di procedere all'impianto della pompa solo dopo che sia stata valutata la risposta positiva del paziente alla dose test iniziale di baclofene intratecale e/o alla fase di definizione della dose.

Visti i rischi a cui può andare incontro il paziente nella fase iniziale della somministrazione e nella fase di definizione della dose di baclofene intratecale (depressione generale del sistema nervoso centrale (SNC), collasso cardiovascolare e/o insufficienza respiratoria), baclofene intratecale deve essere usato solo sotto stretto controllo medico in strutture dotate delle attrezzature idonee, seguendo attentamente le istruzioni riportate nella sezione "Posologia e modo di somministrazione".

Dispositivi per le procedure di rianimazione devono essere disponibili in caso di sovradosaggio che può comportare rischio per la vita. I medici devono essere adeguatamente istruiti riguardo il trattamento cronico con infusione intratecale di baclofene.

Monitoraggio del paziente

Dopo l'impianto della pompa, in particolar modo durante la fase iniziale dell'utilizzo della pompa stessa ed ogni volta che la dose rilasciata dalla pompa e/o la concentrazione di baclofene nel serbatoio vengono modificate, il paziente deve essere attentamente monitorato fino a che la risposta all'infusione non risulti accettabile e stabile entro limiti ragionevoli.

È importante che il paziente, i medici che lo seguono e tutti gli operatori sanitari coinvolti, ricevano corrette informazioni sui rischi legati a questo tipo di trattamento. Ogni persona coinvolta nel trattamento e nella cura del paziente deve conoscere i segni e i sintomi di un possibile sovradosaggio o sottodosaggio, le procedure da seguire nel caso di intossicazione, così come tutte le misure da attuare in ambiente domestico riguardo la pompa e il sito di inserimento.

Per i pazienti affetti da spasticità dovuta a trauma cranico, si raccomanda di avviare la terapia a lungo termine con Baclofene Molteni solo quando i sintomi di spasticità si sono stabilizzati (vale a dire almeno un anno dopo il trauma).

Fase Test Iniziale

Durante la somministrazione della dose test iniziale è molto importante controllare attentamente la funzione respiratoria e cardiovascolare del paziente, specialmente se il paziente stesso presenta problemi cardiopolmonari o ipotonia dei muscoli dell'apparato respiratorio o se è trattato contemporaneamente con farmaci a base di benzodiazepine od oppiacei, che possono aumentare il rischio di depressione respiratoria.

Prima dell'inizio della fase test iniziale con Baclofene Molteni, il paziente non deve presentare sintomi di infezioni, poiché la presenza di un'infezione sistemica può interferire con la reale risposta del paziente alla dose test iniziale di Baclofene Molteni.

Massa infiammatoria sulla cima del catetere impiantato: sono stati riportati casi di massa infiammatoria sulla cima del catetere impiantato che possono portare gravi compromissioni neurologiche, inclusa paralisi. Sebbene queste siano state riportate con Baclofene Molteni, non sono state confermate dalla MRI a contrasto o dalla istopatologia. I sintomi più frequenti associati con la massa infiammatoria sono: 1) risposta terapeutica diminuita (peggioramento della spasticità, ricomparsa di spasticità precedentemente ben controllata, sintomi da sospensione, scarsa risposta a

dosi crescenti o a incrementi di dosaggi frequenti o ampi, 2) dolore, 3) deficit/disfunzione neurologica. I clinici devono monitorare con attenzione i pazienti in terapia intraspinale per ogni nuovo segno o sintomo neurologico. I clinici devono usare il loro giudizio medico riguardo al più appropriato monitoraggio specifico per le esigenze mediche dei loro pazienti per identificare i segni prodromici e i sintomi della massa infiammatoria specialmente se utilizzano composti o miscele che contengono oppiacei.

Nei pazienti con nuovi segni o sintomi neurologici indicativi di una massa infiammatoria, è da prendere in considerazione una consulenza neurochirurgica in quanto molti dei sintomi collegati a una massa infiammatoria non sono diversi dai sintomi di pazienti con grave spasticità derivante dalla malattia. In alcuni casi, l'utilizzo di una procedura diagnostica per immagini può essere appropriato per confermare o escludere, la diagnosi di una massa infiammatoria.

Impianto della pompa

Prima dell'impianto della pompa, il paziente non deve presentare sintomi di infezioni, poiché la presenza di un'infezione sistemica può aumentare il rischio di complicazioni post-chirurgiche.

Inoltre un'infezione sistemica può complicare la fase di definizione della dose.

Un'infezione locale o l'errata applicazione del catetere intratecale può determinare l'interruzione della somministrazione del farmaco, che può essere causa di un'improvvisa interruzione del trattamento con Baclofene Molteni e dell'insorgere dei sintomi ad essa associati (fare riferimento al paragrafo "Sospensione del trattamento").

Riempimento del serbatoio

Il riempimento del serbatoio deve essere effettuato da personale adeguatamente preparato e qualificato, seguendo le indicazioni del produttore della pompa. Gli intervalli di riempimento del serbatoio devono essere attentamente calcolati in modo da prevenire il completo svuotamento dello stesso, evento che potrebbe causare una ricomparsa di grave spasticità o effetti collaterali potenzialmente pericolosi per la vita provocati dalla sospensione del trattamento con Baclofene Molteni (fare riferimento al paragrafo "Sospensione del trattamento"). Il riempimento del serbatoio deve essere condotto in condizioni di massima asepsi, per evitare contaminazioni microbiche e gravi infezioni a carico del SNC. Dopo ogni riempimento o manipolazione del serbatoio bisogna monitorare attentamente la situazione clinica del paziente.

Bisogna usare estrema cautela quando si ricarica una pompa impiantabile dotata di accesso diretto al catetere intratecale, poiché un'iniezione diretta nel catetere potrebbe provocare un sovradosaggio che metterebbe in pericolo la prognosi vitale.

Correzione della dose: commenti aggiuntivi.

Per prevenire un'eccessiva ipotonia e possibili conseguenti cadute, Baclofene Molteni deve essere utilizzato con cautela qualora un certo grado di spasticità sia necessaria per mantenere la posizione eretta e per bilanciare la deambulazione o qualora la spasticità contribuisca al mantenimento funzionale.

Infatti può essere importante mantenere un certo tono muscolare e tollerare piuttosto degli spasmi occasionali al fine di facilitare la funzione circolatoria e prevenire la formazione di trombosi venose profonde. Quando possibile, prima di iniziare il trattamento con Baclofene Molteni e sotto stretto controllo medico, si deve tentare di interrompere i trattamenti concomitanti a base di antispastici orali, per evitare un possibile sovradosaggio o interazioni indesiderate tra farmaci. Tuttavia, si deve evitare la brusca riduzione o interruzione delle terapie antispastiche concomitanti durante l'uso cronico di Baclofene Molteni.

Precauzioni per particolari categorie di pazienti

Precauzioni in pazienti pediatrici

I bambini devono avere una sufficiente massa corporea per poter impiantare loro la pompa necessaria per l'infusione cronica. L'uso di baclofene intratecale nella popolazione pediatrica va prescritto esclusivamente da medici specialisti con la necessaria conoscenza ed esperienza. Esistono dati clinici molto limitati relativamente alla sicurezza e all'efficacia dell'uso di baclofene intratecale nei bambini al di sotto dei quattro anni di età.

L'inserimento del catetere transcutaneo nel corso dell'impianto della pompa e la presenza di un tubo per la PEG aumenta l'incidenza di infezioni nei bambini.

Gruppi speciali di pazienti

Nei pazienti con rallentata circolazione del liquido cefalo-rachidiano, provocata ad esempio da blocco causato da infiammazione o trauma, la ridotta distribuzione del Baclofene Molteni può essere causa della diminuzione della sua attività antispastica ed aumentare gli effetti collaterali ad esso correlati.

Nei pazienti con funzionalità renale compromessa, la dose deve essere ridotta tenendo conto delle condizioni cliniche del paziente stesso o del conseguente livello di clearance renale ridotta.

I pazienti con *disturbi psicotici, con schizofrenia, con stati confusionali o con Morbo di Parkinson* devono essere trattati con Baclofene Molteni con molta cautela e tenuti sotto stretto controllo medico, in quanto sono state osservate esacerbazioni delle sopradescritte patologie durante la somministrazione orale di baclofene. Particolare attenzione va prestata a pazienti affetti da epilessia; sono stati riportati casi di crisi epilettiche causate sia da sovradosaggio che da sospensione del trattamento con Baclofene Molteni, così come dal trattamento di pazienti con dosi terapeutiche di Baclofene Molteni intratecale. Baclofene Molteni deve essere usato con cautela in pazienti che hanno presentato episodi di *disriflessia autonoma*.

La stimolazione nocicettiva o l'improvvisa sospensione di Baclofene Molteni potrebbe far aggravare questi episodi.

Baclofene Molteni deve essere usato con cautela nei pazienti con *insufficienza cerebrovascolare o respiratoria*; infatti queste condizioni possono essere esacerbate dall'utilizzo del baclofene. Sono molto improbabili interazioni tra il baclofene somministrato per via intratecale e *disturbi latenti, non collegati con il SNC*; infatti, la biodisponibilità sistemica del farmaco dopo somministrazione intratecale è di fatto molto più bassa rispetto alla somministrazione orale.

Insufficienza renale

Osservazioni effettuate dopo terapia orale con baclofene, suggeriscono che è necessario prestare cautela nelle seguenti situazioni: episodi precedenti di ulcera peptica, ipertonia sfinterica preesistente, ridotta funzionalità renale. Raramente, dopo trattamento con baclofene orale, sono stati osservati innalzamenti dei valori delle SGOT (AST), della fosfatasi alcalina, del livello serico di glucosio.

Pazienti anziani

Numerosi pazienti al di sopra dei 65 anni sono stati trattati con Baclofene Molteni durante diversi studi clinici, senza che si verificassero particolari problemi.

Generalmente, i pazienti anziani sono più suscettibili agli effetti collaterali del baclofene orale durante la fase di definizione della dose e lo stesso concetto può essere considerato valido per il Baclofene Molteni.

Tuttavia, poiché i dosaggi sono attentamente calcolati su base individuale, è improbabile che si verifichino particolari problemi nel trattamento dei pazienti anziani.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ml, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Sospensione del trattamento

Un'improvvisa sospensione del trattamento con baclofene intratecale per qualsiasi motivo, rivelata da aumentata spasticità, prurito, parestesia e ipotensione, potrebbe generare conseguenze gravi tra cui uno stato iperattivo con spasmi rapidi ed incontrollati, ipertermia e sintomi correlati a sindrome neurolettica maligna (SNM), cioè confusione mentale e rigidità muscolare. In rari casi sono comparsi attacchi epilettici/status epilepticus, rabdomiolisi, coagulopatia, insufficienze a livello di vari organi e morte. Tutti i pazienti a cui viene somministrato baclofene intratecale sono potenzialmente a rischio nel caso di sospensione del trattamento. Alcune caratteristiche cliniche associate alla sospensione di baclofene intratecale potrebbero assomigliare nella sintomatologia a disriflessia autonoma, infezione (sepsi), ipertermia maligna, sindrome neurolettica maligna (SNM) o altre condizioni associate con stato ipermetabolico o rabdomiolisi estesa.

I pazienti, medici e operatori sanitari dovranno essere informati dell'importanza di tenere una tabella con la tempistica delle visite per il riempimento della pompa e dovranno essere attenti a segnali e

sintomi dovuti alla sospensione del trattamento con baclofene, soprattutto a quelli che compaiono nella fase iniziale della sindrome da sospensione.

Nella maggior parte dei casi i sintomi da sospensione compaiono entro poche ore dall'interruzione della somministrazione di baclofene intratecale. Tra i motivi principali per la sospensione improvvisa della terapia è possibile annoverare il funzionamento non corretto del catetere (soprattutto dovuto a distacco), un volume eccessivamente basso di farmaco nel serbatoio della pompa e batterie della pompa scariche; in alcuni casi l'errore umano può essere la causa, o comunque può contribuire alla sospensione improvvisa della terapia. Per evitare la brusca sospensione della somministrazione di baclofene intratecale, è necessario fare attenzione alla programmazione ed al controllo del sistema di infusione, alla programmazione/procedure di ricarica ed agli allarmi della pompa.

Il trattamento suggerito per la sospensione di Baclofene Molteni consiste nel ripristino di Baclofene Molteni al dosaggio uguale o vicino a quello utilizzato prima dell'interruzione. Tuttavia, se il ripristino del rilascio intratecale risulta rallentato, il trattamento con farmaci agonisti GABAergici come Baclofene Molteni orale o enterale, oppure con benzodiazepine orali, enterali o endovenose può prevenire sequele potenzialmente fatali. Non si deve far ricorso a Baclofene Molteni orale o enterale da solo per bloccare la progressione degli effetti da sospensione di baclofene intratecale.

Le informazioni specifiche per l'impianto, la programmazione e/o la ricarica della pompa vengono fornite dal fabbricante della pompa stessa e devono essere attentamente seguite.

Scoliosi

In pazienti trattati con Baclofene Molteni sono stati segnalati comparsa di scoliosi o peggioramento di scoliosi preesistente. Durante il trattamento con Baclofene Molteni si devono monitorare i segni di scoliosi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non è disponibile un'esperienza sistematica sufficiente per prevedere interazioni specifiche di Baclofene Molteni con altri farmaci.

Quando possibile, la concomitante somministrazione con altri farmaci orali antispastici dovrebbe essere interrotta per evitare un possibile sovradosaggio o interazioni collaterali indesiderate, preferibilmente prima di iniziare la somministrazione di Baclofene Molteni per infusione e sotto stretto controllo medico.

Tuttavia è necessario evitare qualsiasi improvvisa riduzione o sospensione di altri farmaci antispastici in somministrazione concomitante nel corso del trattamento cronico con Baclofene Molteni.

La combinazione di morfina e baclofene intratecale ha provocato un caso di ipotensione in un paziente. Non si può escludere che potenzialmente questa associazione possa causare dispnea o altri sintomi al SNC.

La concomitante somministrazione di altri agenti per via intratecale è stata poco indagata e sono disponibili scarsi dati relativi alla sicurezza di tali combinazioni.

L'effetto depressivo dell'alcol e altri farmaci che agiscono sul SNC potrebbe sommarsi a quelli del Baclofene Molteni.

La concomitante somministrazione di baclofene orale e anti-depressivi triciclici potrebbe aumentare l'effetto del baclofene e indurre una marcata ipotonia muscolare. È necessario prestare la massima attenzione quando si somministra Baclofene Molteni con questi altri farmaci.

La somministrazione concomitante di baclofene orale e agenti anti-ipertensivi potrebbe aumentare i problemi di pressione sanguigna. Potrebbe essere opportuno monitorare la pressione stessa e correggere il dosaggio degli anti-ipertensivi.

In caso di concomitante somministrazione di levodopa, c'è il rischio di aumento degli effetti indesiderati associati a quest'ultima (confusione mentale, allucinazioni, agitazione).

L'uso concomitante di baclofene intratecale e di anestetici generali (es.: fentanyl, propofol) può aumentare il rischio di disturbi cardiaci e convulsioni. Quindi, bisogna avere cautela quando si somministrano anestetici a pazienti che ricevono Baclofene Molteni intratecale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono in letteratura studi adeguati e sufficientemente documentati su donne in gravidanza.

Il baclofene attraversa la placenta.

Baclofene Molteni non deve essere usato in gravidanza a meno che il potenziale beneficio superi il potenziale rischio nel feto. Studi sugli animali hanno dimostrato l'effetto teratogeno del baclofene in seguito a somministrazione orale (fare riferimento al paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se livelli misurabili del medicinale possano essere ritrovati nel latte materno di madri che allattano trattate con Baclofene Molteni. In dosi orali terapeutiche, il principio attivo passa nel latte materno ma in quantità minime tali per cui il bambino non dovrebbe accusare alcun effetto indesiderato.

Fertilità

Alla palpazione è stata rilevata la presenza di cisti ovariche in circa il 4% di pazienti affette da sclerosi multipla a cui è stato somministrato baclofene per via orale per un anno. Nella maggior parte dei casi, le cisti sono scomparse spontaneamente mentre le pazienti hanno continuato la terapia con baclofene intratecale. Le cisti ovariche hanno una ricorrenza spontanea anche in una determinata percentuale di popolazione femminile sana.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

È stata riscontrata sonnolenza associata all'uso di baclofene intratecale.

I pazienti devono essere avvertiti di prestare massima attenzione durante la guida di veicoli, l'utilizzo di altri macchinari pericolosi o lo svolgimento di qualsiasi attività potenzialmente pericolosa, in caso di diminuita attenzione provocata dal farmaco.

4.8 Effetti indesiderati

In molti casi non può essere stabilito un collegamento casuale tra gli effetti osservati e la somministrazione di baclofene visto che molti degli effetti indesiderati causati dal farmaco potrebbero anche essere causati da un'altra patologia. Comunque alcune reazioni comunemente riportate (sonnolenza, stanchezza, cefalea, nausea, ipotensione, ipotonia) sembrano essere correlate al farmaco. Questi effetti sono per la maggior parte transitori e si verificano essenzialmente nella fase test iniziale o di modifica della concentrazione del farmaco.

Tabella 1

Le reazioni avverse sono elencate in accordo alle classi sistema - organi secondo MedDRA.

Gli effetti indesiderati sono classificati in base all'apparato coinvolto e alla frequenza. In ogni classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente, in base alla seguente classificazione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$).

<i>Disturbi del Metabolismo e della nutrizione</i>	
Non comuni	Disidratazione.
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Comuni	Depressione, ansia, agitazione.
Non comuni	Ideazione suicidaria, tentativo di suicidio, allucinazioni, paranoia, stato euforico.
Non nota	Disforia.
<i>Patologie del Sistema nervoso</i>	
Molto comuni	Sonnolenza (soprattutto durante la fase test iniziale).
Comuni	Convulsioni, sedazione, vertigini-sensazione di svenimento, crisi epilettiche (soprattutto a seguito di improvvisa interruzione del trattamento), cefalea, parestesia, disartria, letargia, insonnia confusione-disorientamento.
Non comuni	Atassia, perdita di memoria, nistagmo.

Convulsioni e cefalea compaiono più spesso in pazienti con spasticità di origine cerebrale che in pazienti con spasticità di origine spinale.	
<i>Patologie dell'occhio</i>	
Comune	Disturbo di accomodazione, visione offuscata, diplopia.
<i>Patologie cardiache</i>	
Non comuni	Bradycardia.
<i>Patologie vascolari</i>	
Comuni	Ipotensione.
Non comuni	Iperensione, trombosi venosa profonda, arrossamento cutaneo, pallore.
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
Comuni	Depressione respiratoria, dispnea, polmonite.
Non nota	Bradipnea.
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Comuni	Nausea/vomito, costipazione, secchezza delle fauci, diarrea, perdita di appetito, aumentata salivazione.
Non comuni	Occlusione intestinale, disfagia, perdita del gusto
Nausea e vomito compaiono più spesso in pazienti con spasticità di origine cerebrale che in pazienti con spasticità di origine spinale.	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Comuni	Orticaria, prurito, edema facciale e periferico.
Non comuni	Alopecia, iperidrosi.
<i>Patologie del Sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Molto comuni	Ipotonia muscolare (soprattutto nel corso della fase test iniziale – effetti transitori).
Comuni	Ipertonia muscolare.
Non nota	Scoliosi (vedere paragrafo 4.4).
<i>Patologie renali e urinarie</i>	
Comuni	Incontinenza urinaria, ritenzione urinaria.
Ritenzione urinaria compare più spesso in pazienti con spasticità di origine cerebrale che in pazienti con spasticità di origine spinale.	
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	
Comuni	Disfunzioni sessuali (Baclofene Molteni intratecale può compromettere l'erezione e l'eiaculazione. Questo effetto è reversibile con la sospensione di Baclofene Molteni).
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Comuni	Astenia, piresia, dolore, brividi.
Non comuni	Ipotermia.
Rari	Sintomi da sospensione che possono causare un rischio per la vita, come conseguenza dell'improvvisa interruzione della terapia (vedere la sezione "Interruzione della terapia").

Non viene fatto riferimento agli effetti indesiderati causati dal sistema di somministrazione (ad esempio massa infiammatoria sulla cima del catetere impiantato, non corretto posizionamento del catetere, infezioni locali, meningite, sovradosaggio a causa della manipolazione non corretta del sistema).

In un test di screening, la presenza del tubo per la PEG ha aumentato l'incidenza di infezioni profonde nei bambini.

Segnalazione di reazioni avverse

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Si raccomanda di prestare particolare attenzione al riconoscimento precoce dei sintomi di un eventuale sovradosaggio, specialmente durante la fase test iniziale e di definizione del dosaggio; la stessa cautela deve essere prestata quando si ricomincia una terapia con Baclofene Molteni precedentemente interrotta per breve periodo.

I sintomi di sovradosaggio possono apparire improvvisamente o in modo graduale.

Sintomi da sovradosaggio: eccessiva ipotonia muscolare, sonnolenza, sensazione di svenimento, vertigini, sedazione, crisi convulsive, perdita di conoscenza, ipersalivazione, nausea, vomito.

In caso di grave sovradosaggio si possono verificare depressione respiratoria, apnea e coma.

Gravi episodi di sovradosaggio si possono verificare ad esempio a causa di un passaggio inavvertito del contenuto del catetere nello spazio intratecale durante la verifica di permeabilità/posizionamento del catetere stesso.

Altre cause di sovradosaggio possono essere dovute ad errori nella programmazione, ad aumenti troppo rapidi della dose di farmaco, a trattamenti concomitanti con baclofene orale. Controllare sempre che il sovradosaggio non sia dovuto ad un cattivo funzionamento della pompa.

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico per il trattamento del sovradosaggio da Baclofene Molteni, in ogni caso vengono solitamente adottate le seguenti misure:

1. Rimuovere dalla pompa il più rapidamente possibile ogni eventuale residuo di baclofene.
2. Se necessario, il paziente che presenta depressione respiratoria deve essere intubato fino alla completa eliminazione del farmaco.

In alcuni casi, per contrastare gli effetti sul SNC, sulla sonnolenza profonda e sulla depressione respiratoria, si è visto che può essere favorevole l'utilizzo di fisostigmina endovena.

Tuttavia, bisogna prestare molta cautela qualora si ricorresse all'utilizzo di fisostigmina endovena, in quanto si potrebbero verificare crisi convulsive, bradicardia e disturbi della conduzione cardiaca. Può essere effettuata una prova con una dose complessiva di fisostigmina di 1-2 mg endovena per un periodo di 5-10 minuti.

Durante questo periodo i pazienti devono essere attentamente controllati. Nei pazienti che mostrano una risposta positiva si possono somministrare dosi ripetute di 1 mg di fisostigmina ad intervalli di 30-60 minuti per mantenere un'adeguata respirazione e grado di vigilanza.

La fisostigmina può essere inefficace nei casi di forte sovradosaggio di baclofene; i pazienti possono in questo caso necessitare di ventilazione artificiale.

Nel caso in cui l'iniezione lombare non sia controindicata, si può prendere in considerazione nel primo stadio di intossicazione, il prelievo di 30-40 ml di liquido cerebro-spinale in modo da ridurre la concentrazione di baclofene.

Supportare le funzioni cardiovascolari. In caso di convulsioni somministrare con cautela diazepam endovenoso.

La fisostigmina è consigliata solo nel caso di grave tossicità non responsiva a misure di supporto.

Nei bambini è possibile somministrare una dose pari a 0,02 mg/kg di fisostigmina endovena ad una velocità non superiore a 0,5 mg al minuto. Questa dose può essere ripetuta a intervalli variabili tra i 5 e 10 minuti fino ad ottenere l'effetto terapeutico oppure prevedere la somministrazione di una dose totale pari a 2 mg.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: miorilassante, altri agenti che agiscono a livello centrale
Codice ATC: M03B X01

Meccanismo di azione

Il baclofene deprime sia la trasmissione dei riflessi monosinaptici che polisintaptici a livello del midollo spinale, stimolando i recettori GABA_B.

Effetti farmacodinamici

La struttura chimica del baclofene è analoga a quella dell'acido gamma-amminobutirrico (GABA), che è un neurotrasmettitore inibitore.

La trasmissione neuromuscolare non è influenzata dal baclofene. La molecola esercita un effetto antinocicettivo. Nei disturbi neurologici associati a spasmi dei muscoli scheletrici, il baclofene agisce riducendo la contrazione muscolare e l'intensità del dolore dovuto allo spasmo e alle clonie.

Efficacia clinica e sicurezza

Il baclofene migliora la motilità dei pazienti, rendendoli più autonomi nei movimenti e facilita la fisioterapia. Il baclofene ha proprietà depressive sul SNC, pertanto causa sedazione, sonnolenza, depressione del sistema cardiovascolare e respiratorio. Baclofene Molteni può essere considerato come alternativa ad operazioni neurochirurgiche distruttive.

Quando il baclofene viene introdotto direttamente nello spazio intratecale, permette un trattamento efficace della spasticità con dosi circa da 400 a 1.000 volte inferiori rispetto a quelle impiegate per via orale.

Bolo intratecale

Il farmaco solitamente inizia ad agire da mezz'ora ad un'ora dopo la somministrazione di una singola dose intratecale. L'azione antispastica massima si manifesta circa 4 ore dopo la somministrazione della dose e la sua azione dura da 4 ad 8 ore. L'insorgenza dell'azione, la risposta massimale e la durata d'azione dipendono dal paziente, dalla dose, dalla gravità dei sintomi, dal metodo e dalla velocità di somministrazione del farmaco.

Infusione continua

Con infusione continua l'azione antispastica del baclofene inizia da 6 ad 8 ore dopo l'inizio dell'infusione continua stessa. L'effetto massimo viene osservato entro 24/48 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I seguenti parametri di farmacocinetica devono essere considerati sia alla luce del tipo di somministrazione (intratecale) che delle modalità di lenta circolazione del liquido cerebrospinale.

Assorbimento

L'infusione diretta nel fluido cerebrospinale evita i processi di assorbimento e permette il legame per adsorbimento con i recettori nel corno dorsale del midollo spinale.

Distribuzione

Dopo singola iniezione in bolo o infusione rapida, il volume di distribuzione del baclofene è stato calcolato tra 22 e 157 ml, a partire dalla concentrazione nel liquido cerebro-spinale. Quando somministrato per infusione intratecale continua con dose giornaliera di 50-1.200 mcg, la concentrazione di baclofene a livello del liquido cerebro-spinale varia tra 130-1.240 ng/ml. Dai valori del tempo di emivita nel liquido cerebrospinale si constata che le concentrazioni allo steady-state si raggiungono entro 1/2 giorni. Durante l'infusione intratecale, le concentrazioni plasmatiche non superano i 5 ng/ml: questo dato conferma che il passaggio del baclofene attraverso la barriera ematoencefalica è lento.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione nel liquido cerebrospinale dopo singola iniezione in bolo o dopo infusione rapida di 50 fino a 136 mcg, presenta un intervallo di 1.5 ore. Non è stato determinato il tempo di emivita del baclofene dopo aver raggiunto lo steady-state nel liquido cerebrospinale.

Sia dopo singola iniezione in bolo che dopo infusione cronica lombare subaracnoidea effettuata con una pompa impiantabile, la clearance nel liquido cerebrospinale è di circa 30 ml/h.

Quando si è raggiunto lo steady-state durante infusione intratecale continua, il gradiente di concentrazione del baclofene tra il liquido cerebrospinale lombare e cisternale è compreso in un range tra 1,8 : 1 e 8,7 : 1 (media 4 : 1). Ciò è di notevole importanza clinica in quanto la spasticità delle estremità inferiori può essere efficacemente trattata con minori effetti sugli arti superiori e con pochissimi effetti indesiderati sul SNC.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non sono disponibili dati di farmacocinetica in pazienti anziani dopo somministrazione di Baclofene Molteni. Quando viene somministrata una dose singola della formulazione orale, i dati suggeriscono che i pazienti anziani hanno un'eliminazione più lenta, ma un'esposizione sistemica a baclofene simile a quella osservata nei giovani adulti. Tuttavia, l'estrapolazione di questi risultati al trattamento con dosi ripetute suggerisce differenze farmacocinetiche non significative tra gli adulti giovani ed i pazienti anziani.

Pediatria

Nei pazienti pediatrici le concentrazioni plasmatiche sono state pari o inferiori a 10 ng/ml.

Insufficienza epatica

Non sono disponibili dati di farmacocinetica in pazienti con insufficienza epatica dopo somministrazione di Baclofene Molteni. Tuttavia, poiché il fegato non ha un ruolo significativo nel metabolismo di baclofene, è improbabile che in pazienti con insufficienza epatica la sua farmacocinetica sia alterata in modo clinicamente significativo.

Insufficienza renale

Non sono disponibili dati di farmacocinetica in pazienti con insufficienza renale dopo somministrazione di Baclofene Molteni. Poiché baclofene è eliminato prevalentemente in forma immodificata attraverso i reni, non si può escludere che in pazienti con insufficienza renale si possa verificare un accumulo di farmaco immodificato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Uno studio della durata di due anni condotto sul ratto ha dimostrato che il baclofene, somministrato per via orale, non è cancerogeno. Nello stesso studio si è osservato un aumento dose-dipendente dell'incidenza di cisti ovariche, ed un incremento meno marcato di episodi di ipertrofia ed emorragia a livello delle ghiandole surrenali. La rilevanza clinica di questi dati non è conosciuta. I test di mutagenesi *in vitro* e *in vivo* non hanno dimostrato alcun effetto mutagenico.

È stato dimostrato che il baclofene, quando somministrato per via orale ad alte dosi, provoca un aumento dell'incidenza di onfaloceli (ernie ventrali) nei feti dei ratti.

Non è stato osservato alcun effetto teratogeno nei topi.

È stata invece osservata una maggiore incidenza di ossificazione sternale incompleta nei feti dei ratti a cui sono state somministrate alte dosi orali di baclofene. Alte dosi di baclofene per via orale hanno anche aumentato l'incidenza di nuclei falangei non ossificati negli arti anteriori e posteriore dei feti dei ratti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

È stato dimostrato che il destrosio è incompatibile con il baclofene, a causa della reazione chimica che si verifica tra le due sostanze.

Questo farmaco non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli indicati nella sezione 6.6.

6.3 Periodo di validità

5 anni

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono di esclusiva responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non refrigerare e non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Baclofene Molteni 10 mg/5 ml

Fiale in vetro incolore di Tipo I da 5 mL con marcatura di forma circolare viola e con sistema di apertura score-break. Confezione da 5 e 10 fiale contenenti 5 ml di soluzione.

Baclofene Molteni 40 mg/20 ml

Fiale in vetro incolore di Tipo I da 20 mL con marcatura di forma circolare verde e con sistema di apertura score-break. Confezione da 1 fiala contenente 20 ml di soluzione.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il prodotto avanzato deve essere eliminato.

Istruzioni d'uso

Baclofene Molteni va utilizzato per somministrazione intratecale e per infusione intratecale continuativa, come indicato nelle istruzioni per l'uso del sistema infusionale.

Baclofene Molteni 10 mg/5 ml:

Per aprire la confezione di Baclofene Molteni, tenere la confezione con entrambe le mani e ruotare le estremità in direzione opposta fino ad aprirla.

Stabilità.

Baclofene Molteni risulta essere stabile per 180 giorni nelle pompe impiantabili certificate UE.

Quando possibile, i prodotti medicinali per uso parenterale devono essere controllati con particolare attenzione prima della somministrazione per verificare l'assenza di particolato o variazioni della colorazione della soluzione.

Specifiche indicazioni di somministrazione

La concentrazione specifica da utilizzare dipende dalla dose giornaliera totale necessaria, così come dalla velocità minima di rilascio della pompa. Si raccomanda di consultare il manuale del produttore per le indicazioni specifiche.

Istruzioni per la diluizione

Per i pazienti che necessitano di concentrazioni diverse da 50 mcg/ml, 500 mcg/ml o 2.000 mcg/ml, Baclofene Molteni deve essere diluito in condizioni asettiche con cloruro di sodio per preparazioni iniettabili.

Sistemi di somministrazione

Sono stati utilizzati diversi sistemi per la somministrazione a lungo termine di baclofene intratecale. Tra questi sono comprese pompe certificate UE, ossia sistemi impiantabili con serbatoio ricaricabile che, tramite anestesia locale o generale, vengono impiantati in una tasca sottocutanea, generalmente localizzata nella parete addominale. Questi sistemi sono connessi ad un catetere intratecale che passa per via sottocutanea nello spazio sub-aracnoideo.

Si raccomanda, prima di utilizzare altri sistemi di somministrazione, di accertarsi che siano confermate le specifiche tecniche degli stessi, inclusa la stabilità chimica del baclofene nel serbatoio, al fine di soddisfare i requisiti per la somministrazione intratecale del baclofene.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Societa' di Esercizio S.p.A.
Strada Statale 67 Tosco Romagnola,
Fraz. Granatieri – 50018 Scandicci (FI)
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

N° AIC 040646034 - " 10mg/5ml soluzione per infusione" 10 fiale in vetro da 5 ml
N° AIC 040646046 - " 40mg/20ml soluzione per infusione" 1 fiala in vetro da 20 ml
N° AIC 040646061 - " 10mg/5ml soluzione per infusione" 5 fiale in vetro da 5 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Marzo 2013/Giugno 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO