

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### Denominazione del medicinale

BACLOFENE BIOINDUSTRIA L.I.M. 10 mg/20 ml soluzione iniettabile per uso intratecale

BACLOFENE BIOINDUSTRIA L.I.M. 10 mg/5 ml soluzione iniettabile per uso intratecale

BACLOFENE BIOINDUSTRIA L.I.M. 0,05 mg/1 ml soluzione iniettabile per uso intratecale

### Composizione qualitativa e quantitativa

**Il principio attivo è:** baclofene [(RS)-4-amino-3-(4-clorofenil) acido butanoico]

Una fiala con 20 ml di soluzione iniettabile contiene: baclofene 10 mg

Una fiala con 5 ml di soluzione iniettabile contiene: baclofene 10 mg

Una fiala con 1 ml di soluzione iniettabile contiene: baclofene 0,05 mg

**Per l'elenco degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1**

### Forma farmaceutica

Soluzione iniettabile per iniezione intratecale o per infusione intratecale.

### Informazioni cliniche

#### Indicazioni terapeutiche

##### Adulti

Baclofene intratecale è indicato nei pazienti affetti da grave spasticità cronica associata a sclerosi multipla, a lesioni o ad altre patologie del midollo spinale che non rispondono a terapie antispastiche orali (incluso Baclofene orale) e/o nei pazienti che abbiano effetti collaterali inaccettabili con le dosi terapeuticamente valide di tali antispastici.

Baclofene intratecale è stato impiegato con successo nei pazienti con spasticità cerebrale, ad esempio nei casi di paralisi cerebrale, lesioni del cranio o infarti cerebrali; tuttavia, l'esperienza clinica è limitata.

---

Sono stati inoltre trattati con successo anche alcuni pazienti affetti da tetano, per ridurre l'iperreflessia, le clonie e il trisma.

#### Popolazione pediatrica

Baclofene è indicato in pazienti da 4 a < 18 anni di età con grave spasticità cronica di origine cerebrale o spinale (associata a trauma, sclerosi multipla o altra patologia del midollo spinale) non responsivi agli antispastici somministrati per via orale (incluso baclofene per via orale) e/o che hanno avuto effetti indesiderati inaccettabili a dosi orali efficaci.

### **Posologia e modo di somministrazione**

#### Metodo di somministrazione

L'efficacia del Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale è stata dimostrata con studi clinici randomizzati e controllati utilizzando un sistema d'infusione dedicato programmabile. Questo dispositivo è un sistema impiantabile dotato di serbatoi ricaricabili per il rilascio del farmaco; viene impiantato in una tasca sottocutanea generalmente nella parete addominale. Il dispositivo è connesso ad un catetere intratecale che raggiunge per via sottocutanea lo spazio subaracnoideo.

**La somministrazione intratecale di Baclofene Bioindustria L.I.M. mediante un sistema impiantabile deve essere effettuata solo da medici in possesso delle opportune conoscenze e con esperienza. Le informazioni specifiche per l'impianto, la programmazione e/o la ricarica della pompa impiantabile vengono fornite dai costruttori della pompa e devono essere attentamente seguite.**

#### Dosaggio

Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale è destinato alla somministrazione in bolo singolo con dosi di prova (con catetere spinale o lombare) e per uso cronico con una pompa impiantabile adatta per la somministrazione continua di Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale nello spazio intratecale.

Per stabilire il regime posologico ottimale ogni paziente viene sottoposto ad una fase di selezione iniziale con bolo intratecale, a cui fa seguito una titolazione della dose individuale molto accurata

---

prima della terapia di mantenimento. Ciò è necessario per la grande variabilità individuale delle dosi terapeutiche ottimali.

#### *Fase di selezione*

Prima di iniziare un'infusione cronica con Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale, i pazienti devono dimostrare di rispondere al trattamento con baclofene intratecale in bolo nella fase di selezione. Viene generalmente somministrata mediante iniezione lombare o un catetere intratecale una dose test di Baclofene Bioindustria L.I.M. in bolo per verificarne la risposta.

Di solito la dose test iniziale è di 25 mcg 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.

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

La prima dose deve essere somministrata in ambiente attrezzato per la rianimazione.

Per poter definire un paziente responsivo 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 Bioindustria L.I.M. intratecale è molto variabile da soggetto a soggetto. Si sono verificati casi di grave sovradosaggio (coma) in pazienti adulti trattati con una 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 inclusi in un trattamento cronico per infusione intratecale.**

#### *Popolazione pediatrica*

Per pazienti da 4 a < 18 anni di età la dose test iniziale con puntura lombare deve essere di 25-50 mcg/die basandosi sull'età e sul peso del bambino. I pazienti che non sono responsivi possono ricevere un incremento di dose di 25 mcg/die ogni 24 ore. Nei pazienti pediatrici, la dose massima di selezione non deve essere superiore a 100 mcg/die.

---

### *Titolazione della dose*

Dopo aver avuto conferma, con le dosi test in bolo, che il paziente è responsivo al trattamento con Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale, si decide un'infusione intratecale utilizzando un adatto dispositivo di rilascio.

Per determinare la dose giornaliera totale iniziale di Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale 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 somministrata però lentamente nelle 24 ore. Nelle prime 24 ore il dosaggio non deve essere aumentato.

Dopo le prime 24 ore, il dosaggio deve essere adattato lentamente, con piccole variazioni giornaliere in modo da raggiungere l'effetto desiderato, incrementando la dose dal 10 al 30% così da evitare un sovradosaggio.

Con le pompe programmabili il dosaggio deve essere aumentato solo una volta ogni 24 ore. Per le pompe non programmabili con un catetere di 76 cm che rilasci 1 ml al giorno, è meglio rispettare intervalli di 48 ore prima di valutare la 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 o del catetere.

L'esperienza con dosi superiori a 1000 mcg al giorno è limitata.

I pazienti, in fase di selezione o nel periodo di titolazione del dosaggio che segue l'impianto della pompa, devono essere attentamente controllati e ricoverati in un ambiente perfettamente equipaggiato. Occorre avere sempre a disposizione strumenti per la rianimazione, nel caso si verificasse un improvviso pericolo di vita o gravi reazioni avverse. L'impianto della pompa deve avvenire solamente in centri altamente qualificati per questo tipo di intervento, in modo da minimizzare i rischi della fase peroperatoria.

### *Terapia di mantenimento*

---

L'obiettivo clinico è quello di mantenere per quanto possibile il tono muscolare normale, di minimizzare la frequenza e la gravità degli spasmi senza indurre effetti indesiderati intollerabili. Deve essere utilizzato il dosaggio più basso che produce una risposta efficace.

Il mantenimento di qualche spasticità è auspicato per evitare una sensazione di "paralisi" da parte del paziente. Inoltre, un certo grado di tono muscolare e di spasmi muscolari possono aiutare nel supportare la funzione circolatoria e possibilmente prevenire la trombosi venosa profonda.

Per mantenere una risposta ottimale durante la terapia cronica, molti pazienti richiedono un graduale aumento della dose nel tempo; ciò può essere dovuto ad una diminuita responsività alla terapia oppure ad un progressivo peggioramento della malattia.

Per mantenere opportunamente il controllo dei sintomi, la dose giornaliera può essere gradualmente aumentata dal 10 al 30%; l'aumento può essere ottenuto adeguando la velocità di rilascio della pompa e/o la concentrazione di Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale nel serbatoio. La dose giornaliera può inoltre essere ridotta dal 10 al 20% nel caso in cui il paziente mostrasse effetti collaterali.

La necessità di aumentare la dose può suggerire un'ostruzione del catetere, una sua dislocazione dalla sede o un malfunzionamento della pompa.

La dose di mantenimento per l'infusione intratecale continua di baclofene può variare da 10 mcg/die a 1200 mcg/die; la maggior parte dei pazienti risponde bene a dosi comprese tra 300-800 mcg/die.

Nei trattamenti a lungo termine, circa il 5% dei pazienti diventa refrattario ad un aumento del dosaggio, per tolleranza o per problemi di rilascio del farmaco (vedere paragrafo 4.4, sez. "Sospensione"). Questa tolleranza può essere trattata con la riduzione graduale della dose di Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale per un periodo da 2 a 4 settimane passando a metodi alternativi per il trattamento della spasticità (es. solfato di morfina puro intratecale). Dopo alcuni giorni si può recuperare la risposta al Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale e il trattamento deve

---

ripartire dalla dose iniziale da infondere, a cui far seguire una fase di titolazione per evitare un sovradosaggio.

Quando si passa da Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale a morfina e viceversa, bisogna operare con cautela (vedere paragrafo 4.5).

Sono sempre necessari i controlli clinici per la verifica dell'adeguatezza della dose, del funzionamento dell'apparecchio, il monitoraggio di eventuali effetti collaterali o segni d'infezioni.

#### *Sospensione*

Fatta eccezione per situazioni di emergenza correlate a sovradosaggi o per effetti collaterali particolarmente gravi, il trattamento con Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale deve sempre essere interrotto gradualmente, diminuendo progressivamente la dose. Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale non deve essere sospeso improvvisamente (vedere paragrafo 4.4).

#### *Specifiche del sistema di rilascio*

Le fiale da 10 mg/5 ml e da 10 mg/20 ml di Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale sono state messe a punto specificatamente per le pompe per infusione.

La concentrazione da utilizzare dipende dalla dose totale giornaliera da dispensare e dalla velocità di rilascio della pompa stessa. Per raccomandazioni più specifiche si raccomanda di consultare il manuale del costruttore della pompa.

#### *Regime del sistema di rilascio*

Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale viene spesso somministrato per infusione continua immediatamente dopo l'impianto della pompa. Dopo aver ben identificato la dose giornaliera e lo stato funzionale del paziente e 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 avere l'effetto clinico.

L'esperienza clinica con Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale in pazienti inferiori ai 18 anni è molto limitata.

#### Popolazioni speciali

##### *Insufficienza renale*

Non sono stati condotti studi in pazienti con insufficienza renale in terapia con Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale. Poiché il baclofene è primariamente eliminato in forma immodificata attraverso i reni, in pazienti con compromissione della funzione renale, bisogna somministrarlo con particolare cura e cautela (vedere paragrafo 4.4).

##### *Insufficienza epatica*

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

##### *Popolazione pediatrica*

In bambini di età da 4 a < 18 anni con spasticità di origine cerebrale e spinale, la dose di mantenimento iniziale per infusione continua a lungo termine di Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale è compresa tra 25 e 200 mcg/die (dose mediana: 100 mcg/die). La dose di mantenimento deve essere aggiustata sulla base della risposta clinica individuale e pertanto la dose totale giornaliera tende ad aumentare nel tempo durante la terapia. Con dosi maggiori di 1000 mcg/die l'esperienza è limitata.

La sicurezza e l'efficacia di Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale per il trattamento della spasticità grave di origine cerebrale o spinale in bambini di età inferiore ai 4 anni non è stata stabilita (vedere anche paragrafo 4.4).

##### *Anziani*

Durante gli studi clinici, molti pazienti di oltre 65 anni di età sono stati trattati con Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale 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 (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Il farmaco non deve essere somministrato per via endovenosa, intramuscolare, sottocutanea o epidurale.

Per “*Gravidanza e allattamento*” vedere paragrafo 4.6.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### ***Supervisione medica***

Si raccomanda di impiantare la pompa solo dopo che sia stata valutata la risposta del paziente all'iniezione in bolo di Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale e/o alla titolazione. Visti i rischi a cui può andare incontro il paziente nella fase iniziale della somministrazione e titolazione di Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale (depressione del sistema nervoso centrale, collasso cardiovascolare, insufficienza respiratoria), Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale deve essere usato in ambiente medico adeguatamente equipaggiato, seguendo attentamente le istruzioni riportate al paragrafo 4.2 “*Posologia e modo di somministrazione*”. Nel caso di pericolo di vita e grave sovradosaggio, devono essere pronti dispositivi di rianimazione. Prima di effettuare una terapia con Baclofene Bioindustria L.I.M. per via intratecale, i medici devono essere adeguatamente istruiti.

##### ***Monitoraggio del paziente***

Dopo l'impianto della pompa, particolarmente durante la fase iniziale dell'utilizzo della pompa e ogni qual volta la dose rilasciata dalla pompa e/o la concentrazione di baclofene nel serbatoio viene modificata, il paziente deve essere attentamente controllato fino a che si sia sicuri che la risposta del paziente all'infusione sia accettabile e stabile.

E' importante che il paziente, i medici che lo seguono, e tutti coloro coinvolti nella cura del paziente stesso, 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 sovradosaggio, le procedure da seguire in questo caso e come manipolare in ambiente domestico la pompa.

### ***Fase di selezione***

Durante la somministrazione della dose test iniziale (fase di selezione) è molto importante controllare attentamente la funzione respiratoria e cardiovascolare del paziente, specialmente se il paziente stesso presenta problemi cardiopolmonari e debolezza dei muscoli respiratori o sia stato trattato contemporaneamente con farmaci a base di benzodiazepine od oppiacei, che possono aumentare il rischio di depressione respiratoria.

Prima della fase iniziale di selezione con Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale il paziente non deve presentare sintomi d'infezioni, poiché la presenza di un'infezione sistemica può interferire con la reale risposta del paziente all'iniezione in bolo del Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale.

### ***Impianto della pompa***

Prima della fase iniziale di selezione con il Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale il paziente non deve presentare sintomi d'infezioni, poiché la presenza di un'infezione sistemica può aumentare il rischio di complicazioni chirurgiche. Inoltre, un'infezione può complicare la fase di definizione della dose. Un'infezione o l'errata applicazione del catetere intratecale può determinare l'improvvisa interruzione della somministrazione di Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale e l'insorgenza di sindrome neurolettica maligna e ipertermia (vedere 4.4, sez. "Sospensione").

### ***Riempimento del serbatoio***

Il riempimento del serbatoio deve essere effettuato da personale adeguatamente preparato e qualificato, seguendo le indicazioni del fabbricante della pompa.

L'intervallo di riempimento del serbatoio deve essere attentamente calcolato in modo da prevenire il completo svuotamento dello stesso, che può causare una ricomparsa di grave spasticità o

---

l'insorgenza di sindrome neurolettica maligna, ipertermia e stati confusionali (vedere 4.4, sez. "Sospensione").

Il riempimento deve essere condotto in condizioni di massima asepsi, per evitare contaminazioni microbiche e gravi infezioni a carico del Sistema Nervoso Centrale. Dopo ogni riempimento o manipolazione del serbatoio bisogna osservare attentamente la situazione clinica del paziente.

Bisogna usare estrema cautela quando si ricarica una pompa impiantabile dotata di accesso diretto al catetere intratecale. L'iniezione diretta nel catetere attraverso questo accesso può portare ad un pericolosissimo sovradosaggio.

### ***Ulteriori considerazioni per la determinazione della dose***

Per prevenire un'eccessiva ipotonia e conseguenti cadute, Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale 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 sia usata per mantenere le principali funzioni.

Infatti, può essere importante mantenere un certo tono muscolare e permettere degli spasmi occasionali per supportare la funzione circolatoria e prevenire la formazione di trombosi venose profonde.

Prima di iniziare il trattamento con Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale, si deve tentare di interrompere i trattamenti concomitanti a base di antispastici orali, per evitare un possibile sovradosaggio o interazioni tra farmaci; in questa fase il medico deve seguire attentamente il paziente. Tuttavia, si deve evitare la brusca riduzione o interruzione delle terapie antispastiche concomitanti durante l'uso cronico di Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale.

### ***Precauzioni per pazienti pediatrici***

Per pazienti con spasticità dovuta a trauma cranico, si raccomanda di non procedere con la terapia a lungo termine di Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale, fino a che i sintomi di spasticità non si stabilizzano (almeno un anno dopo il trauma). I bambini devono avere un peso corporeo sufficiente per applicare la pompa impiantabile per infusione cronica. L'uso di Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale nella popolazione pediatrica deve essere prescritto

---

solo da medici specialisti in possesso delle opportune conoscenze e con esperienza. I dati clinici sulla sicurezza ed efficacia dell'uso di Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale nei bambini al di sotto dei 4 anni d'età sono molto limitati.

***Precauzioni per particolari categorie di pazienti***

Nei pazienti con **anormalità nella circolazione del liquido cefalo-rachidiano**, la distribuzione del farmaco, e come conseguenza, la sua attività antispastica possono risultare inadeguate.

I pazienti con **disturbi psicotici, con schizofrenia, con stati confusionali, o con Morbo di Parkinson** devono essere trattati con Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale con molta cautela e tenuti sotto stretto controllo, 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 durante un sovradosaggio o una sospensione di Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale, così come in pazienti trattati con dosi terapeutiche di Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale.

Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale deve essere usato con cautela nei pazienti **con alterazioni del sistema nervoso autonomo quale disreflessia autonoma**. La presenza di stimoli nocicettivi o la brusca sospensione di Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale possono causare episodi di alterazioni del sistema nervoso autonomo **quale disreflessia autonoma**.

Baclofene Bioindustria L.I.M. deve essere usato con cautela nei pazienti **con insufficienza cerebrovascolare o respiratoria**, poiché queste condizioni possono essere esacerbate dal baclofene.

Sono molto improbabili interazioni tra il Baclofene Bioindustria L.I.M. 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 ad una somministrazione orale.

---

Tuttavia, dopo una terapia orale con Baclofene, alcune osservazioni suggeriscono che bisogna prestare cautela nelle seguenti situazioni: precedenti di ulcera peptica, ipertonia sfinterica preesistente.

#### Insufficienza renale

Dopo trattamento orale con Baclofene sono stati riportati esiti neurologici gravi in pazienti con insufficienza renale. Perciò deve essere esercitata cautela quando si somministra Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale a pazienti con insufficienza renale.

#### Pazienti anziani > 65 anni

I **pazienti anziani** possono essere più suscettibili agli effetti collaterali del Baclofene orale nello stadio della titolazione e lo stesso concetto può essere applicato al Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale.

#### **Effetti da sospensione**

L'improvvisa sospensione del trattamento con Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale, indipendentemente dalla causa, ha prodotto un'aumentata spasticità, prurito, parestesia e ipotensione, con conseguente stato d'iperattività con rapidi spasmi incontrollati, ipertermia e sintomi legati a sindrome neurolettica maligna (SNM), (es. stato mentale alterato e rigidità muscolare). In rari casi sono stati riportati attacchi epilettici, convulsioni/epilessia, rabdomiolisi, coagulopatia, insufficienza pluri-organica e morte. Tutti i pazienti sottoposti a terapia con Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale sono potenzialmente a rischio in seguito a sospensione.

Alcune caratteristiche cliniche associate alla sospensione di Baclofene Bioindustria L.I.M. per via intratecale possono provocare disreflessia autonoma, infezione (sepsi), ipertermia maligna, sindrome neurolettica maligna o altre condizioni associate ad uno stato ipermetabolico o a rabdomiolisi diffusa.

I pazienti e coloro che li assistono devono essere informati dell'importanza della programmazione delle visite per la ricarica e ben educati sui segnali e sintomi della sospensione di Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale, particolarmente quelli che si manifestano nella fase iniziale della sindrome da sospensione.

---

In molti casi i sintomi da sospensione sono comparsi da poche ore a pochi giorni dopo l'interruzione della terapia con baclofene. Tra le cause dell'improvvisa interruzione della terapia con baclofene intratecale si annoverano il cattivo funzionamento del catetere di infusione (soprattutto scollegamento), scarso volume nel serbatoio della pompa di infusione e scaricamento della batteria; in alcuni casi l'errore umano può essere stato una concausa o aver contribuito alla brusca interruzione.

Al fine di prevenire un'improvvisa sospensione del baclofene intratecale è necessario quindi prestare particolare attenzione alla programmazione ed al monitoraggio del sistema di infusione, alla pianificazione della ricarica, alle procedure e agli allarmi delle pompe. Il trattamento suggerito per la sospensione di Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale consiste nella ripresa di Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale al dosaggio uguale o vicino a quello in essere prima dell'interruzione. Tuttavia, se il ripristino del rilascio intratecale risulta rallentato, il trattamento con farmaci agonisti GABAergici come Baclofene orale, oppure con benzodiazepine orali, enterali o endovenose può prevenire sequele potenzialmente fatali. Non si deve far ricorso a Baclofene orale da solo per bloccare la progressione degli effetti da sospensione di baclofene intratecale.

### ***Massa infiammatoria sulla cima del catetere impiantato***

Sono stati riportati casi di massa infiammatoria sulla cima del catetere impiantato che possono sfociare in gravi compromissioni neurologiche, inclusa paralisi. Sebbene siano state riportate con Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale, non sono state confermate dalla MRI a contrasto o dalla istopatologia. Non vi sono stati casi associati con baclofene come unica terapia. Studi preclinici in modelli animali hanno dimostrato che la formazione di massa infiammatoria è direttamente correlata ad alta dose e/o alta concentrazione di oppioidi intratecali e che nessuna massa infiammatoria si è formata con baclofene intratecale come unico agente.

I sintomi più frequenti associati con la massa infiammatoria sono: 1) risposta terapeutica diminuita (peggioramento della spasticità, ricomparsa di spasticità prima 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, soprattutto 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.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Vi è poca esperienza con l'uso di Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale in combinazione con medicinali sistemici per predire specifiche interazioni, anche se si presuppone che la bassa esposizione sistemica a baclofene, osservata dopo somministrazione intratecale, possa ridurre il potenziale di interazioni farmacocinetiche (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

##### ***Interazioni previste per cui l'uso concomitante non è raccomandato***

###### *Levodopa/inibitori della DOPA decarbossilasi (DDC)*

L'uso concomitante di Baclofene orale e di levodopa/inibitori della DDC hanno prodotto un rischio aumentato di eventi avversi come allucinazioni visive, stato confusionale, cefalea e nausea. E' stato anche riportato un peggioramento dei sintomi di Parkinsonismo. Quindi, bisogna esercitare cautela quando Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale viene somministrato a pazienti che ricevono una terapia con levodopa/inibitori della DDC.

##### ***Interazioni osservate da tenere in considerazione***

###### *Anestetici*

L'uso concomitante di baclofene intratecale e di anestetici generali (es.: fentanyl, propofol) può aumentare il rischio di disturbi cardiaci

---

e convulsioni. Quindi, bisogna esercitare cautela quando si somministrano anestetici a pazienti che ricevono Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale.

### ***Interazioni previste da tenere in considerazione***

#### ***Morfina***

L'uso combinato di morfina e di Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale ha causato ipotensione in un paziente. Non si può escludere che potenzialmente questa associazione possa causare dispnea o altri sintomi correlati al SNC.

La co-somministrazione di altri farmaci con Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale non è stata provata e non si hanno quindi dati sulla sicurezza di un tale trattamento.

#### ***Alcol ed altri composti con azione sul SNC***

Gli effetti depressivi sul sistema nervoso centrale dell'alcol e di altri farmaci con azione sul SNC (es.: analgesici, neurolettici, barbiturici, benzodiazepine, ansiolitici) possono potenziare l'effetto di Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale.

#### ***Antidepressivi triciclici***

Un trattamento con antidepressivi triciclici durante l'uso di Baclofene orale può potenziare gli effetti del Lioresal, dando così luogo ad una pronunciata ipotonia muscolare. Pertanto, bisogna prestare particolare attenzione qualora si usasse Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale con questa combinazione.

#### ***Antipertensivi***

Poiché il trattamento con Baclofene orale in concomitanza con antipertensivi può aumentare il calo pressorio, è necessario controllare la pressione sanguigna e aggiustare di conseguenza il dosaggio del farmaco antipertensivo.

## **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

### ***Gravidanza***

Vi sono dati limitati sull'uso di Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale in donne in gravidanza.

Dopo somministrazione intratecale di Baclofene Bioindustria L.I.M., nel plasma materno possono essere rilevate piccole quantità di baclofene (vedere paragrafo 5.2). Dati animali hanno mostrato che il baclofene può attraversare la barriera placentare. Quindi,



---

Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale non deve essere usato in gravidanza a meno che il beneficio atteso non superi il potenziale rischio nel feto.

Il baclofene non è teratogeno in topi, ratti e conigli (vedere paragrafo 5.3).

### **Allattamento**

Dopo somministrazione orale alle dosi terapeutiche il baclofene passa nel latte materno, ma in quantità così piccole che non si dovrebbero verificare effetti collaterali a carico del bambino.

Dopo somministrazione intratecale di Baclofene Bioindustria L.I.M., nel plasma materno possono essere rilevate piccole quantità di baclofene (vedere paragrafo 5.2). Quindi non si presume di trovare baclofene nel latte della madre che ha ricevuto una terapia con Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale e non vengono fornite raccomandazioni speciali.

### **Fertilità**

Non ci sono raccomandazioni speciali per donne in età fertile.

Studi animali hanno mostrato che è improbabile che baclofene intratecale abbia un effetto avverso sulla fertilità in condizioni clinicamente rilevanti.

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

In alcuni pazienti con Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale sono stati riportati effetti depressivi sul Sistema Nervoso Centrale (SNC) come sonnolenza e sedazione. Altri eventi listati includono atassia, allucinazioni, diplopia e sintomi da sospensione. I pazienti devono essere avvertiti che il farmaco può diminuire l'attenzione durante la guida di autoveicoli o altri macchinari pericolosi.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse da studi clinici (Tabella 1) sono elencate secondo le classi per sistemi e organi secondo MedDRA. Nell'ambito di ogni classe sistema-organo, le reazioni avverse sono classificate secondo frequenza, le reazioni più frequenti per prime. Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità. Inoltre, per ogni reazione avversa,



viene anche fornita la categoria di frequenza corrispondente utilizzando la seguente convenzione (CIOMS III): Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1 Reazioni avverse**

<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Non comune	Disidratazione.
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Comune	Depressione, ansietà, agitazione.
Non comune	Ideazione suicidaria, tentativo di suicidio, allucinazioni, paranoia, stato euforico.
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Molto comune	Sonnolenza, senso di instabilità.
Comune	Convulsioni, stato confusionale, sedazione, capogiri/sensazione di testa vuota, cefalea, parestesia, disartria, letargia, diminuzione della coordinazione, insonnia, disorientamento.
Non comune	Convulsione e cefalea compaiono più spesso in pazienti con spasticità di origine cerebrale che in pazienti con spasticità di origine spinale. Atassia, compromissione della memoria, nistagmo.
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Comune	Disturbo di accomodazione, visione offuscata, diplopia.
<b>Patologie cardiache</b>	
Non comune	Bradicardia.
<b>Patologie vascolari</b>	
Comune	Ipotensione.
Non comune	Ipertensione, trombosi venose profonde, arrossamento cutaneo, pallore.
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Comune	Depressione respiratoria, polmonite, dispnea.
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune	Nausea, vomito, stipsi, secchezza delle fauci, diarrea, diminuzione dell'appetito, aumento della salivazione.

Non comune	Nausea e vomito compaiono più spesso in pazienti con spasticità di origine cerebrale che in pazienti con spasticità di origine spinale. Occlusione intestinale, disfagia, ipogeusia.
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Comune	Orticaria, prurito, edema facciale e/o periferico.
Non comune	Alopecia, iperidrosi.
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Molto comune	Ipotonia.
Comune	Ipertonia.
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Comune	Incontinenza urinaria, ritenzione urinaria, disturbi vescicali.  Ritenzione urinaria compare più spesso in pazienti con spasticità di origine cerebrale che in pazienti con spasticità di origine spinale.
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
Comune	Disfunzione sessuale.
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Comune	Astenia, piressia, dolore, brividi.
Non comune	Ipotermia.
Raro	Sintomi da sospensione con pericolo di vita dovuti a mancato rilascio del farmaco (vedere paragrafo 4.4, sez. Sospensione)

### **Reazioni avverse da segnalazioni spontanee e casi di letteratura (frequenza non nota)**

Le seguenti reazioni avverse derivano dall'esperienza postmarketing con Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale tramite segnalazioni spontanee e casi di letteratura. Poiché queste reazioni sono state riportate su base volontaria da una popolazione di dimensione non nota, non è possibile stabilirne in modo affidabile la frequenza che pertanto è classificata come non nota. Le reazioni avverse sono elencate secondo le classi di sistema-organo in MedDRA. All'interno di ciascuna classe di sistema-organo, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Patologie del sistema nervoso:** disforia.

**Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:** bradipnea.

---

### **Eventi avversi associati al sistema di rilascio**

Sono stati riportati eventi avversi associati al sistema di rilascio del farmaco (massa infiammatoria alla punta del catetere, dislocazione del catetere con possibili complicanze, infezione della tasca sottocutanea, meningite, sovradosaggio dovuto a errata manipolazione del dispositivo), per i quali, in alcuni casi, una correlazione causale con baclofene non può essere esclusa (vedere paragrafo 4.4).

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

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

## **4.9 Sovradosaggio**

Si raccomanda di prestare particolare attenzione al riconoscimento precoce dei sintomi di un eventuale sovradosaggio, specialmente durante la fase iniziale di "Selezione" e della "Titolazione del dosaggio"; la stessa cautela deve essere prestata quando si ricomincia una terapia precedentemente interrotta con Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale.

I segnali di sovradosaggio possono apparire improvvisamente o in modo insidioso.

Sintomi di sovradosaggio: eccessiva ipotonia muscolare, sonnolenza, sensazione di testa vuota, sensazioni vertiginose, crisi convulsive, perdita di conoscenza, ipotermia, ipersalivazione, nausea, vomito. In caso di grave sovradosaggio si possono verificare depressione respiratoria, apnea e coma.

Gravi sovradosaggi si possono verificare ad esempio per un eccessivo rilascio del catetere in caso di manovre di riposizionamento dello stesso. Altre cause di sovradosaggio possono essere dovute ad errori nella programmazione, ad aumenti troppo rapidi della dose, a trattamenti concomitanti con Baclofene orale.

---

Controllare sempre che il sovradosaggio non sia dovuto al cattivo funzionamento della pompa.

#### *Trattamento*

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio del Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale, in ogni caso si raccomanda di seguire queste operazioni:

- 1) Rimuovere dalla pompa il più rapidamente possibile un eventuale residuo di Baclofene Bioindustria L.I.M. soluzione.
- 2) Se il paziente dovesse presentare depressione respiratoria va intubato, fino alla completa eliminazione del farmaco.

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

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

### **Proprietà farmacologiche**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

**Categoria farmacoterapeutica:** Miorilassanti ad azione centrale  
Codice ATC: M03B X01

#### **Meccanismo d'azione**

Il baclofene deprime sia i riflessi monosinaptici che polisintaptici a livello del midollo spinale, stimolando i recettori GABA<sub>B</sub>. Il baclofene è un analogo chimico del neurotrasmettitore acido gamma-amino butirrico (GABA).

La trasmissione neuromuscolare non è influenzata dal baclofene. La molecola esercita un effetto antinocicettivo. Nelle malattie neurologiche associate a spasmi dei muscoli scheletrici, il Baclofene ha un effetto terapeutico sulle contrazioni muscolari ed ha un effetto positivo sugli spasmi, automatismo e clonie dolorose. Il Baclofene migliora la motilità dei pazienti, li rende più autonomi nei movimenti e facilita la fisioterapia.

Conseguenze importanti del trattamento con Baclofene sono un miglioramento della deambulazione, la prevenzione e la guarigione delle ulcere da decubito, un miglioramento del sonno dovuto

---

all'eliminazione del dolore da spasmi del muscolo. Inoltre i pazienti hanno un miglioramento nella funzionalità della vescica e degli sfinteri e la cateterizzazione risulta più semplice: tutto ciò porta ad un miglioramento della qualità di vita di questi pazienti.

Il baclofene ha proprietà depressive generali sul SNC, pertanto causa sedazione, sonnolenza, depressione del sistema cardiovascolare e respiratorio.

Il baclofene somministrato per via intratecale 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 almeno 100 volte inferiori rispetto a quelle impiegate per via orale.

#### *Bolo intratecale*

L'azione inizia generalmente mezz'ora/1 ora dopo la somministrazione di una singola dose intratecale. Il picco dell'effetto spasmolitico lo si ha approssimativamente 4 ore dopo la somministrazione e l'effetto dura per 4-8 ore. L'inizio, la risposta massima e la durata d'azione possono variare nei singoli pazienti a seconda della dose e della gravità dei sintomi, del metodo e della velocità di somministrazione del farmaco.

#### *Infusione continua*

Per infusione continua l'azione antispastica del baclofene inizia 6-8 ore dopo l'inizio dell'infusione. L'effetto massimo viene osservato entro 24-48 ore.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

#### *Assorbimento*

La diretta infusione nello spazio subaracnoideo spinale evita i processi di assorbimento e permette il legame con i recettori nel corno dorsale del midollo spinale.

#### *Distribuzione*

---

Dopo singola iniezione in bolo o infusione rapida, il volume di distribuzione calcolato a partire dalle concentrazioni nel liquido cerebro-spinale varia da 22 a 157 ml.

Dosi giornaliere da 50 a 1200 microgrammi somministrate per infusione continua intratecale producono concentrazioni di baclofene allo steady-state a livello del liquido cerebro-spinale lombare fino a 130-1240 ng/ml.

Dai valori del tempo di dimezzamento nel liquido cerebro-spinale 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.

#### *Eliminazione*

L'emivita di eliminazione nel liquido cerebrospinale dopo singola iniezione in bolo o dopo infusione rapida di 50 fino a 136 mcg di baclofene ha un intervallo di 1-5 ore. Non è stato determinato il tempo di dimezzamento 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 cerebro spinale è di circa 30 ml/h. Quando si è raggiunto lo steady-state durante infusione intratecale continua, il gradiente di concentrazione tra liquido cerebrospinale lombare e cisternale è compreso in un range da 1,8:1 a 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 pochi effetti indesiderati sul SNC.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi di tossicità subacuta e sub cronica condotti nel ratto e nel cane con infusione intratecale continua di baclofene non hanno evidenziato, all'esame istologico, alcun segno d'irritazione locale o infiammazione.

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, e un incremento meno marcato di episodi di ipertrofia ed emorragia a livello delle ghiandole surrenali. Nel 5% circa delle pazienti affette da sclerosi multipla e trattate con Baclofene per via orale fino ad un anno, sono state riscontrate alla palpazione cisti ovariche: nella maggior parte dei casi queste cisti sono scomparse spontaneamente durante il trattamento. E' noto che le cisti ovariche possono svilupparsi spontaneamente nella popolazione femminile.

Studi di mutagenesi *in vitro* e *in vivo* non hanno evidenziato alcun effetto mutageno.

## **Informazioni farmaceutiche**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro; acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

Come per altri farmaci, le fiale di Baclofene Bioindustria L.I.M. per somministrazione intratecale non devono essere miscelate con altre soluzioni per infusione o iniezione.

Il destrosio si è dimostrato incompatibile con il baclofene da un punto di vista chimico.

### **6.3 Periodo di Validità**

Baclofene Bioindustria L.I.M. 10 mg/20 ml soluzione iniettabile per uso intratecale: 36 mesi

Baclofene Bioindustria L.I.M. 10 mg/5 ml soluzione iniettabile per uso intratecale: 36 mesi

Baclofene Bioindustria L.I.M. 0,05 mg/1 ml soluzione iniettabile per uso intratecale: 36 mesi

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Fiale di vetro incolore (vetro di tipo I) da 1 - 5 e 20 ml:

- 1 fiala da 10 mg/20 ml

- 5 fiale da 10 mg/5 ml

---

- 10 fiale da 0,05 mg/1 ml

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale va usato per somministrazione intratecale e per infusione intratecale continua, come indicato nelle istruzioni per l'uso del sistema di infusione.

Ogni fiala va usata una sola volta. Si raccomanda di eliminare ogni fiala anche se solo parzialmente utilizzata. Non congelare le fiale. Non sterilizzare le fiale al calore.

### *Stabilità*

Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale è stabile nel sistema di infusione SynchroMed per 11 settimane.

La fiala di Baclofene Bioindustria L.I.M. da somministrare per via parenterale deve essere controllata con particolare attenzione per verificare che non vi sia del particolato o scolorazione della soluzione prima della somministrazione.

### *Specifiche del farmaco da rilasciare*

La concentrazione specifica da utilizzare dipende dalla dose giornaliera totale così come dalla velocità di rilascio della pompa. Si raccomanda di consultare il manuale del fabbricante del sistema di rilascio per le specifiche raccomandazioni.

### *Istruzioni per la diluizione*

Per quei pazienti che necessitano di concentrazioni diverse da 50 µg/ml, 500 µg/ml o 2000 µg/ml, Baclofene Bioindustria L.I.M. intratecale va diluito in condizioni asettiche con sodio cloruro per preparazioni iniettabili (sterile e senza conservanti).

### *Sistemi di rilascio*

Sono stati utilizzati diversi sistemi di rilascio per la somministrazione a lungo termine di Baclofene intratecale; tra questi è compreso il sistema di infusione Medtronic SynchroMed, sistema di rilascio impiantabile con serbatoio ricaricabile che, dopo



---

anestesia locale o generale, viene impiantato in una tasca sottocutanea, generalmente localizzata nella parete addominale.

Questa pompa è connessa ad un catetere intratecale che passa per via sottocutanea per raggiungere lo spazio subaracnoideo.

Le specifiche di questo sistema di rilascio possono essere richieste direttamente al Produttore. Prima di utilizzare un altro sistema di infusione, devono essere confermate le specifiche tecniche, inclusa la stabilità chimica del baclofene nel serbatoio, conformi all'utilizzo intratecale di Baclofene Bioindustria L.I.M..

**7. Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio**

Bioindustria L.I.M. S.p.A.,

Via De Ambrosiis n. 2 - 15067 Novi Ligure (Alessandria)

**8. Numeri dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio**

Bioindustria L.I.M. 10 mg/20 ml soluzione iniettabile per uso intratecale: AIC n. 041650019

Bioindustria L.I.M. 10 mg/5 ml soluzione iniettabile per uso intratecale: AIC n. 041650021

Bioindustria L.I.M. 0,05 mg/1 ml soluzione iniettabile per uso intratecale: AIC n. 041650033

**9. Data di prima autorizzazione / rinnovo dell'autorizzazione**

Prima autorizzazione: 03/04/2013

**10. Data di revisione del testo**

02/2016