

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Baclofene SUN 0.05 mg/1 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 fiala con 1 ml di soluzione iniettabile contiene 0.05 mg di baclofene.

1 fiala con 1 ml di soluzione iniettabile contiene 3.5 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

Soluzione iniettabile trasparente, incolore con pH 5.0-7.0 e osmolarità 260- 320 mOsm/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

Per verificare la risposta alla somministrazione intratecale di baclofene nella spasticità cronica grave, associata a sclerosi multipla, con danni al midollo spinale o di origine cerebrale, che non possono essere curati con successo con un trattamento standard.

Popolazione pediatrica (da 4 a < 18 anni di età)

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Metodo di somministrazione

L'efficacia di Baclofene SUN è stata dimostrata in studi clinici utilizzando il sistema per infusione SyncroMed. Questo dispositivo è un sistema impiantabile dotato di un serbatoio ricaricabile impiantato a livello sottocutaneo, solitamente nella parete addominale. Il dispositivo è connesso ad un catetere intratecale che raggiunge per via sottocutanea lo spazio subaracnoideo. Al momento non esiste esperienza confermata con altri sistemi a pompa impiantabili.

La somministrazione intratecale di baclofene 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 ricarica della pompa impiantabile vengono fornite dai costruttori della pompa e devono essere attentamente seguite.

Dosaggio

Baclofene SUN è destinato alla somministrazione in bolo singolo con dosi di prova (via catetere spinale o lombare) e, per uso cronico, in pompe impiantabili adatte alla somministrazione continua di baclofene intratecale nello spazio intratecale (pompe certificate UE). Per stabilire il regime posologico ottimale ogni paziente viene sottoposto ad una fase iniziale di screening con bolo intratecale, seguita da una titolazione della dose individuale molto attenta prima della terapia di mantenimento.

La verifica delle fasi di impianto e titolazione della dose del trattamento intratecale devono essere effettuate in ospedale sotto stretto controllo medico, da parte di medici qualificati, in centri con esperienza specifica, al fine di garantire il continuo monitoraggio dei pazienti. A causa della possibile comparsa di

eventi pericolosi per la vita o di gravi reazioni avverse, è necessario disporre di una immediata assistenza medica in unità di terapia intensiva.

Per stabilire il regime posologico ottimale di Baclofene SUN, ogni paziente riceve un'iniezione intratecale di Baclofene SUN 0,05 mg / 1 ml in bolo, durante una fase di selezione iniziale, prima di iniziare il trattamento a lungo termine, sia attraverso un catetere intratecale o per iniezione lombare a cui fa seguito una titolazione della dose individuale molto accurata.

Questa procedura è necessaria per la grande variabilità individuale nei diversi pazienti delle dosi terapeutiche ottimali. La somministrazione a lungo termine avviene mediante una pompa impiantabile per il rilascio continuo della soluzione di baclofene nel fluido cerebrospinale, utilizzando Baclofene SUN 10 mg/20 ml o Baclofene SUN 10 mg/5 ml.

Prima della somministrazione di Baclofene SUN, sottoporre ad esame mielografico lo spazio subaracnoideo dei pazienti con spasticità post-traumatica. In presenza di segni radiologici di aracnoidite, non istituire il trattamento con Baclofene SUN.

Prima della somministrazione di Baclofene SUN, verificare la trasparenza e la mancanza di colore della soluzione. Usare soltanto soluzioni praticamente prive di particelle. Se la soluzione è torbida o scolorita, non deve essere utilizzata e deve essere eliminata.

La soluzione contenuta nella fiala è stabile, isotonica, apirogena e priva di antiossidanti; il valore del pH è compreso tra 5 e 7.

Ogni fiala è prevista per uso singolo.

Baclofene SUN 0.05 mg/1 ml soluzione iniettabile:

Fase di prova (in ospedale)

Prima di iniziare la fase di infusione a lungo termine di Baclofene SUN, la reazione del paziente a baclofene deve essere studiata in una fase di prova. Si utilizzerà a questo scopo Baclofene SUN 0.05 mg/1 ml soluzione iniettabile. La dose di prova viene solitamente somministrata **non diluita** mediante un catetere intratecale o una puntura lombare. La dose di prova iniziale è solitamente pari a 25 microgrammi - 50 microgrammi di baclofene, equivalente a ½ - 1 fiala di Baclofene SUN 0.05 mg/1 ml. Nei bambini la dose di prova raccomandata è 25 microgrammi. Il dosaggio deve essere somministrato mescolando con il fluido cerebrospinale (FCS) (barbotage) per 1 minuto (o più). A intervalli di 24 ore, il dosaggio può essere aumentato con incrementi di 25 microgrammi fino ad un massimo di dose di prova di 100 microgrammi, come segue:

Tabella 1

Baclofene SUN 0.05 mg/1 ml soluzione iniettabile	
Dose di prova [µg di baclofene]	ml di soluzione, corrispondente al numero di fiale
25 µg	0.5 ml = ½ fiala
50 µg	1.0 ml = 1 fiala
75 µg	1.5 ml = 1½ fiale
100 µg	2.0 ml = 2 fiale

Dopo ogni iniezione in bolo, il paziente deve essere tenuto sotto controllo per 4-8 ore.

L'effetto di una singola dose intratecale si manifesta generalmente da ½ ora a 1 ora dopo la somministrazione. L'effetto spasmolitico massimo si manifesta circa 4 ore dopo la somministrazione e dura da 4 a 8 ore. Il tempo per l'insorgenza dell'effetto, l'effetto di picco e la sua durata variano da paziente a paziente e dipendono dal dosaggio, dalla gravità dei sintomi e dalla modalità e velocità di somministrazione. Una riduzione clinicamente rilevante del tono muscolare o della frequenza o della gravità degli spasmi deve essere rilevabile al fine di classificare la reazione come risposta al trattamento. Se non è sufficiente una dose di prova di 2 fiale di Baclofene SUN 0.05 mg/1 ml (equivalente a 100 microgrammi di baclofene), non aumentare ulteriormente il dosaggio e non procedere all'infusione intratecale continua.

La tollerabilità della dose di prova può variare su base individuale. Sintomi di sovradosaggio (coma) sono comparsi in un paziente dopo la somministrazione di una singola dose di prova di 25 microgrammi di baclofene;

iniziare quindi il trattamento solo in ospedale con la disponibilità immediata di assistenza medica intensiva.

Gruppi particolari di pazienti

Nei pazienti con rallentata circolazione del fluido cerebro spinale (FCS) a causa ad esempio di un blocco dovuto a infiammazione o trauma, la migrazione ritardata di Baclofene SUN può ridurre l'efficacia antispastica e accrescere le reazioni avverse (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza renale

Non sono stati condotti studi in pazienti con insufficienza renale in terapia con baclofene.

Nei pazienti con funzione renale compromessa, il dosaggio potrebbe dover essere ridotto in considerazione delle condizioni cliniche del paziente o del livello di riduzione della clearance renale.

Insufficienza epatica

Non sono stati condotti studi in pazienti con insufficienza epatica in terapia con baclofene. Poiché il fegato non gioca alcun ruolo significativo nel metabolismo del baclofene dopo somministrazione intratecale di baclofene, non si raccomanda alcun aggiustamento di dosaggio. Pertanto, non è previsto che l'insufficienza epatica influenzi l'esposizione sistemica del farmaco (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

L'esperienza nei bambini al di sotto dei 6 anni di età è limitata.

Baclofene non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 4 anni di età a causa della mancanza di dati sulla sicurezza.

La dose iniziale della puntura lombare di prova per i pazienti da 4 fino a <18 anni di età deve essere 25-50 µg/die in base all'età e al peso del bambino. I pazienti che non sono responsivi possono ricevere un incremento della dose pari a 25 µg/die ogni 24 ore. La dose massima di screening non deve superare 100 µg/die nei pazienti pediatrici.

Anziani

In studi clinici, alcuni pazienti di età superiore a 65 anni sono stati trattati con Baclofene SUN, senza riportare problemi specifici. Tuttavia, l'esperienza ottenuta con baclofene compresse mostra che in questo gruppo di pazienti possono verificarsi più frequentemente reazioni indesiderate. Pertanto, i pazienti anziani devono essere attentamente monitorati in vista dello sviluppo di reazioni avverse.

Interruzione del trattamento

Non è previsto alcun limite specifico di durata del trattamento.

Ad eccezione dei casi di emergenza dovuti ad un sovradosaggio o a seguito della comparsa di gravi reazioni avverse, il trattamento deve sempre essere interrotto con una riduzione graduale del dosaggio. Baclofene SUN non deve essere interrotto bruscamente. In caso di interruzione brusca della somministrazione intratecale di baclofene, possono verificarsi delle conseguenze, ad esempio febbre alta, alterazioni dello stato mentale, aumento della spasticità, come effetto di rimbalzo e rigidità muscolare, indipendentemente dal motivo dell'interruzione del trattamento; in rari casi queste conseguenze possono progredire in attacchi/status epilettici, rabdomiolisi, insufficienza multi-organo e morte (vedere paragrafo 4.4).

La brusca interruzione del trattamento con Baclofene SUN, soprattutto a dosi superiori al normale, può indurre un intollerabile aumento della spasticità. Ad una brusca interruzione del trattamento con baclofene compresse sono seguiti confusione, disturbi del sensorio, alterazioni dell'umore con allucinazioni, attacchi epilettici/status epilepticus, e talvolta aumento della spasticità, in modo particolare dopo terapia a lungo termine.

Sintomi da sospensione

In caso di brusca interruzione della somministrazione intratecale di baclofene, possono verificarsi delle conseguenze, ad esempio febbre alta, alterazioni dello stato mentale, aumento della spasticità, come effetto di rimbalzo e rigidità muscolare, indipendentemente dal motivo dell'interruzione del trattamento; in rari casi queste conseguenze possono progredire in attacchi epilettici/status epilepticus, rabdomiolisi, insufficienza multi-organo e morte (vedere paragrafo 4.4).

I sintomi successivi all'interruzione del trattamento possono essere confusi con sintomi da avvelenamento. Anch'essi richiedono il ricovero del paziente.

Terapia in caso di insorgenza di sintomi da interruzione

Sono importanti una rapida e corretta diagnosi ed il trattamento d'emergenza in un'unità di terapia intensiva al fine di prevenire la possibilità di effetti nervosi centrali e sistemici letali dovuti all'interruzione della somministrazione intratecale di baclofene (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Non somministrare Baclofene SUN in caso di:

- ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1
- epilessia non rispondente a terapia.

Baclofene SUN deve essere somministrato solamente nello spazio subaracnoideo. Non somministrare Baclofene SUN per via endovenosa, intramuscolare, sottocutanea o epidurale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La terapia intratecale di baclofene è valida ma pericolosa. La valutazione preoperatoria è obbligatoria.

Il paziente deve ricevere adeguate informazioni sui rischi legati a questo tipo di trattamento ed essere fisicamente e psicologicamente in grado di far fronte alla pompa. È essenziale che i medici responsabili e tutti coloro che sono coinvolti nella cura del paziente ricevano adeguate istruzioni sui segni e i sintomi di sovradosaggio, procedure da seguire in caso di sovradosaggio e sulla corretta manipolazione in ambiente domestico della pompa e del sito di inserimento.

La verifica delle fasi di impianto e titolazione della dose del trattamento intratecale devono essere effettuate in ospedale sotto stretto controllo medico, da parte di medici qualificati, in centri con esperienza specifica, al fine di garantire il continuo monitoraggio dei pazienti.

A causa della possibile comparsa di eventi pericolosi per la vita o di gravi reazioni avverse, è necessario disporre di una immediata assistenza medica in unità di terapia intensiva. Prima di iniziare il trattamento, prendere delle idonee misure precauzionali.

In caso di brusca interruzione della somministrazione intratecale di baclofene, possono verificarsi delle conseguenze, ad esempio febbre alta, alterazioni dello stato mentale, aumento della spasticità, come effetto di rimbalzo; può comparire rigidità muscolare, indipendentemente dal motivo dell'interruzione del trattamento; in rari casi queste conseguenze possono progredire in attacchi epilettici/status epilepticus, rabdomiolisi, insufficienza multi-organo e morte.

Prima di iniziare il trattamento con Baclofene SUN, terminare altri trattamenti insoddisfacenti a base di medicinali antispastici.

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, 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 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. I clinici devono utilizzare il proprio giudizio medico per quanto riguarda il monitoraggio più appropriato specifico dei bisogni medici dei propri pazienti per individuare segni e sintomi iniziali della massa infiammatoria 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.

Monitoraggio dei pazienti

Il paziente deve essere monitorato attentamente fino a stabilizzazione delle condizioni. Il medico curante, il paziente ed il personale ospedaliero nonché le altre persone che assistono il paziente devono essere adeguatamente informati dei rischi che questo metodo di trattamento comporta. In particolare, devono essere noti i sintomi di un sovradosaggio o di un'improvvisa interruzione del trattamento, le misure da adottare in questi casi e la cura da prestare alla pompa e al sito in cui essa viene impiantata.

Fase di prova

Dopo la somministrazione delle prime dosi di prova, monitorare attentamente le funzioni respiratorie e cardiovascolari. Ciò vale soprattutto per i pazienti con malattia cardiaca o polmonare e con debolezza della muscolatura respiratoria. Prestare attenzione al maggior rischio di depressione respiratoria nei pazienti trattati contemporaneamente con benzodiazepine o oppiacei.

Impianto della pompa

Prima della fase di prova con Baclofene SUN 0.05 mg/1 ml, i pazienti non devono essere affetti da infezioni, poiché la presenza di un'infezione sistemica può aumentare il rischio di complicazioni chirurgiche. Inoltre, un'infezione può complicare i tentativi di aggiustamento della dose. Un'infezione locale o l'errata applicazione del catetere può anche determinare una mancata distribuzione del farmaco, che può portare all'improvvisa interruzione della somministrazione di Baclofene SUN e della comparsa dei relativi sintomi (vedere paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Riempimento del serbatoio

Il riempimento del serbatoio deve essere effettuato dal personale preparato e qualificato, seguendo le indicazioni fornite del produttore della pompa. L'intervallo di riempimento del serbatoio deve essere calcolato in modo da prevenire il completo svuotamento dello stesso, che può causare una ricomparsa di spasticità o sintomi potenzialmente pericolosi causati dalla sospensione di Baclofene SUN (vedere paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni di impiego sezione "Fenomeni legati all'interruzione del trattamento").

Occorre prestare attenzione durante il riempimento della pompa per evitare di scaricare il contenuto nello spazio intratecale.

È necessaria una condizione di massima asepsi per evitare contaminazioni ed infezioni microbiche. Bisogna usare estrema cautela quando si riempie una pompa dotata di una porta d'iniezione che consente l'accesso diretto al catetere intratecale in quanto l'iniezione diretta nel catetere attraverso questo accesso può portare a sovradosaggio pericoloso per la vita.

Ulteriori osservazioni sull'adeguamento del dosaggio

Occasionalmente si rende necessario un certo livello di spasticità al fine di mantenere la postura e l'equilibrio del corpo o di altre funzioni. In questo caso, al fine di evitare eccessiva debolezza e quindi di prevenire la caduta dei pazienti, somministrare Baclofene SUN con cautela. Un certo livello di tono muscolare e occasionali spasmi possono inoltre essere necessari per sostenere la funzione circolatoria e prevenire la comparsa di trombosi venosa profonda.

Fenomeni legati all'interruzione del trattamento

L'interruzione improvvisa per qualsiasi motivo del trattamento con Baclofene SUN si manifesta con l'aumento della spasticità quale effetto di rimbalzo, prurito, parestesia (sensazione di formicolio o bruciore) e ipotensione, ha provocato sequele come uno stato di iperattività con spasmi rapidi ed incontrollati, elevata temperatura corporea e sintomi simili a quelli della sindrome neurolettica maligna, per esempio alterazioni dello stato mentale e rigidità muscolare. In rari casi, questi sintomi si sono ulteriormente evoluti in attacchi epilettici /status epilepticus, degrado muscolare (rabdomiolisi), disturbi della coagulazione (coagulopatia), insufficienza di più organi e morte.

Tutti i pazienti sottoposti a terapia a base di baclofene intratecale sono potenzialmente a rischio di interruzione improvvisa del trattamento.

I sintomi precoci dell'interruzione della somministrazione di baclofene sono tra l'altro ricomparsa della spasticità originale, prurito, ipotensione e parestesia. Alcuni segni clinici della sindrome da privazione nello stadio avanzato assomigliano a quelli di disreflessia autonoma, infezione o sepsi, ipertermia maligna, sindrome neurolettica maligna o altre condizioni che accompagnano uno stato ipermetabolico o rabdomiolisi estesa.

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 SUN, particolarmente quelli che si manifestano nella fase iniziale della sindrome da sospensione (es. priapismo).

Altri sintomi di interruzione improvvisa della somministrazione possono essere: allucinazioni, stati psicotici, di mania o paranoia, forti mal di testa e insonnia. Una crisi autonoma con insufficienza cardiaca è stata osservata in un paziente con una sindrome simile a quella dell'uomo rigido.

Nella maggior parte dei casi, i sintomi da sospensione sono comparsi entro alcune ore fino ad alcuni giorni dopo l'interruzione della terapia con baclofene. Le ragioni comuni dell'interruzione improvvisa della somministrazione intratecale sono il malfunzionamento del catetere (soprattutto problemi di collegamento), uno scarso volume nel serbatoio della pompa e scaricamento della batteria.

Una rapida e corretta conferma della diagnosi ed il trattamento in un reparto di terapia intensiva sono importanti per prevenire la possibilità di effetti letali sul SNC e di effetti sistemici della mancata somministrazione di baclofene intratecale. Il trattamento raccomandato è la ripresa della somministrazione di baclofene intratecale alla dose uguale o circa uguale a quella precedente l'interruzione della somministrazione. Tuttavia, se la somministrazione intratecale di baclofene può riprendere solo dopo un certo tempo, il trattamento con agonisti GABA, quali baclofene per via orale o enterale o benzodiazepine per via orale, enterale o endovenosa, potrà prevenire conseguenze potenzialmente fatali. Tuttavia, non è garantito che la pura somministrazione di baclofene per via orale o enterale sia sufficiente a prevenire la progressione dei sintomi derivanti dall'interruzione della somministrazione di baclofene intratecale.

Baclofene SUN 0.05 mg/1 ml soluzione iniettabile contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

Precauzioni per particolari categorie di pazienti

Nei pazienti con **anormalità nella circolazione del liquido cefalo-rachidiano (CSF)**, la distribuzione del farmaco, e quindi, la sua attività antispastica possono essere inadeguate.

Disturbi psicotici, schizofrenia, stati confusionali, o Morbo di Parkinson possono essere esacerbati dal trattamento con baclofene orale. I pazienti affetti da queste condizioni devono quindi essere trattati con cautela e tenuti sotto stretto controllo.

Particolare attenzione deve essere prestata ai pazienti affetti da **epilessia**, in quanto occasionalmente sono stati riportati casi di crisi epilettiche durante un sovradosaggio e sospensione di Baclofene SUN, così come nei pazienti trattati con dosi terapeutiche.

Baclofene intratecale deve essere usato con cautela nei pazienti **con** una storia di **disreflessia autonoma**. La presenza di stimoli nocicettivi o la brusca sospensione di Baclofene SUN possono causare episodi di **disreflessia autonoma**.

Baclofene deve essere usato con cautela nei pazienti **con insufficienza cerebrovascolare o respiratoria**.

Un effetto del Baclofene SUN **sulle malattie non correlate al SNC** è improbabile poiché la sua disponibilità sistemica è sostanzialmente inferiore alla somministrazione orale. Osservazioni dopo la terapia orale con baclofene suggeriscono che bisogna prestare cautela nei pazienti con una storia di ulcera peptica e di ipertonia sfinterica preesistente.

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, fino a che i sintomi di spasticità non si stabilizzano (cioè 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 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 nei bambini al di sotto dei 4 anni sono molto limitati.

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 a pazienti con insufficienza renale.

In rari casi si sono registrati innalzamenti dei livelli SGOT, della fosfatasi alcalina e dei livelli di glucosio nel siero utilizzando baclofene orale.

Pazienti anziani > 65 anni

I pazienti anziani possono essere più suscettibili agli effetti collaterali di baclofene orale nello stadio della titolazione e lo stesso concetto può essere applicato a baclofene intratecale.

Scoliosi

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione con altri medicinali.

La co-somministrazione di altri farmaci intratecali con Baclofene SUN non è raccomandata.

Prima di iniziare l'infusione con baclofene, si deve tentare di interrompere o ridurre i trattamenti concomitanti a base di antispastici orali. Tuttavia, la brusca riduzione o l'interruzione della terapia cronica di baclofene intratecale deve essere evitata.

Vi è poca esperienza con l'uso di baclofene 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 paragrafo 5.2).

L'esperienza con baclofene orale suggerisce che:

Alcol ed altri composti con azione sul SNC

Potrebbe aumentare la sedazione quando Baclofene SUN viene somministrato in concomitanza con altri farmaci che agiscono sul SNC (es.: analgesici, neurolettici, barbiturici, benzodiazepine, ansiolitici) o con alcol. In particolare, evitare l'assunzione concomitante di alcolici, poiché le interazioni tra queste sostanze sono imprevedibili.

Antidepressivi triciclici

Quando assunti contemporaneamente con baclofene compresse, alcuni medicinali specifici per il trattamento della depressione (antidepressivi triciclici) possono indurre un potenziamento dell'effetto del farmaco; ne può derivare un considerevole rilassamento muscolare. Per questa ragione, non può essere esclusa una simile interazione nel corso della somministrazione concomitante di Baclofene SUN e antidepressivi triciclici.

Antipertensivi

L'associazione di baclofene compresse e farmaci antiipertensivi può risultare in una maggior riduzione della pressione sanguigna. Per questo motivo, controllare regolarmente la pressione sanguigna nel corso del trattamento concomitante con Baclofene SUN e farmaci ipotensivi. Se possibile, ridurre il dosaggio dei medicinali antiipertensivi.

Morfina

In un caso durante la somministrazione concomitante di Baclofene SUN e morfina si è avuto un calo della pressione sanguigna. Non è da escludere che in questi casi possano comparire anche disturbi respiratori o a carico del SNC. Per questa ragione, considerare un maggior rischio di tali disturbi nel corso della somministrazione concomitante di oppiacei o benzodiazepine.

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 intratecale.

Levodopa/ DDC inibitori

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

Non sono attualmente disponibili informazioni sulla somministrazione concomitante di Baclofene SUN ed altri farmaci somministrati per via intratecale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Vi sono dati limitati sull'uso di baclofene in donne in gravidanza. Dopo somministrazione intratecale di baclofene, nel plasma materno possono essere rilevate piccole quantità di baclofene (vedere paragrafo 5.2). Baclofene attraversa la placenta e ha dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Contrariamente alla somministrazione orale, Baclofene infuso per via intratecale non è teratogeno in topi, ratti e conigli (vedere paragrafo 5.3).

Non usare Baclofene SUN in gravidanza, a meno che il beneficio atteso per la madre non superi i potenziali rischi per il bambino.

Allattamento

Baclofene viene secreto nel latte materno. I dati disponibili sono insufficienti per definire la concentrazione di baclofene nel latte materno. Non usare Baclofene SUN durante l'allattamento, a meno che il beneficio atteso per la madre non superi i potenziali rischi per il bambino.

Fertilità

Studi animali hanno mostrato che è improbabile che baclofene intratecale abbia un effetto avverso sulla fertilità in condizioni clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3).

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

La capacità di guidare veicoli o usare macchinari può essere notevolmente alterata durante il trattamento con Baclofene SUN. Il consumo di alcolici accresce ulteriormente questa alterazione.

In alcuni pazienti con baclofene sono stati riportati effetti depressivi sul Sistema Nervoso Centrale (SNC) come sonnolenza e sedazione. Altri eventi elencati includono atassia, allucinazioni, diplopia, visione offuscata e sintomi da sospensione. L'attrezzatura operativa o il macchinario possono essere pericolosi.

Nei pazienti sottoposti a trattamento intratecale con baclofene, la capacità di continuare a guidare veicoli o usare macchinari complessi deve essere valutata periodicamente da parte del medico curante.

4.8 Effetti indesiderati

Alcune delle reazioni avverse presenti di seguito sono state riportate in pazienti con spasticità di origine spinale, ma potrebbero verificarsi anche nei pazienti con spasticità di origine cerebrale.

Le reazioni avverse riportate più frequentemente nelle due popolazioni sono indicate di seguito.

Le reazioni avverse da studi clinici (Tabella 2) 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: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune:	Disidratazione.
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Depressione, Agitazione, Ansia.
Non comune:	Ideazione suicidaria, Tentativo di suicidio, Paranoia, Allucinazioni, Stato euforico.
Non nota:	Disforia

Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Sonnolenza.
Comune:	Convulsioni, Stato confusionale, Disorientamento, Letargia, Disartria, Mal di testa, Parestesia, Insonnia, Sedazione, Capogiri.
Non comune:	Atassia, Compromissione della memoria, Nistagmo.
Convulsione e cefalea compaiono più spesso in pazienti con spasticità di origine cerebrale che in pazienti con spasticità di origine spinale.	
Patologie dell'occhio	
Comune:	Disturbi dell'accomodazione con visione offuscata o diplopia.
Patologie cardiache	
Non comune:	Bradycardia.
Patologie vascolari	
Comune:	Ipotensione ortostatica.
Non comune:	Trombosi venosa profonda, Ipertensione, Vampate, Pallore.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune:	Depressione respiratoria, Polmonite da aspirazione, Dispnea
Non nota:	Bradipnea
Patologie gastrointestinali	
Comune:	Vomito, Costipazione, Diarrea, Nausea, Bocca secca, Riduzione dell'appetito, Aumentata salivazione.
Non comune:	Ileo, Disfagia, Ridotta percezione del gusto.
Nausea e vomito compaiono più spesso in pazienti con spasticità di origine cerebrale che in pazienti con spasticità di origine spinale.	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	Orticaria, Prurito, Edema facciale e/o periferico.
Non comune:	Alopecia, Eccessiva sudorazione.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Ipotonia.
Comune:	Ipertonia
Non comune:	Scoliosi
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Ritenzione urinaria, Incontinenza urinaria.
Ritenzione urinaria compare più spesso in pazienti con spasticità di origine cerebrale che in pazienti con spasticità di origine spinale.	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune:	Disfunzioni sessuali (Baclofen SUN può compromettere l'erezione e l'eiaculazione. Questo effetto è solitamente reversibile al momento della sospensione del trattamento con Baclofene SUN).
Non comune:	Disfunzioni erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune:	Astenia, Dolore, Febbre, Brividi.
Non comune:	Ipotermia
Raro	Sintomi da sospensione con pericolo di vita dovuti a mancato rilascio del farmaco (vedere paragrafo 4.4).

Eventi avversi associati al sistema di rilascio

Possono includere massa infiammatoria alla punta del catetere, dislocazione/piegatura/rottura (lacerazione) del catetere con possibili complicanze, infezione al sito dell'impianto, meningite, setticemia, sieroma della tasca della pompa ed ematoma con possibile rischio di infiammazione, mancato funzionamento della pompa e fuoriuscita del liquido cerebro-spinale (FCS), perforazione della pelle dopo lungo tempo, sovra- o sottodosaggio

dovuti a gestione scorretta, 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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Alla comparsa dei primi segni di sovradosaggio con Baclofene SUN, sottoporre il paziente al trattamento ospedaliero, qualora non sia già ricoverato.

Prestare attenzione ai sintomi di sovradosaggio nel corso dell'intero periodo di trattamento, ma soprattutto durante la fase di prova, di aggiustamento della dose e alla ripresa del trattamento con Baclofene SUN dopo una sospensione.

In un caso, un paziente adulto ha presentato segni di grave sovradosaggio (coma) dopo l'iniezione di una singola dose di 25 microgrammi di baclofene (Baclofene SUN). Di contro, in casi isolati sono stati richiesti e tollerati dosaggi giornalieri di 4000 microgrammi (studi tedeschi). La più bassa dose letale riportata in studi tedeschi è di 4000 microgrammi, la dose massima registrata per pazienti sopravvissuti senza conseguenze è di 20000 microgrammi di baclofene (Baclofene SUN).

Sintomi di avvelenamento

Aumentata ipotensione muscolare, capogiri, sedazione, convulsioni, perdita di coscienza, ipotermia, ipersecrezione salivare, nausea e vomito.

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

Gravi sovradosaggi si possono verificare per un inavvertito rilascio del catetere, errori nella programmazione della pompa, aumenti eccessivamente rapidi della dose, o trattamenti concomitanti con baclofene orale. Deve essere controllato un possibile malfunzionamento della pompa.

Trattamento del sovradosaggio

Non è noto nessun antidoto specifico per il trattamento del sovradosaggio da Baclofene SUN. In generale, ricorrere alle seguenti misure:

- Rimuovere il più rapidamente possibile la rimanente soluzione di baclofene dalla pompa.
- Intubare i pazienti con depressione respiratoria fino all'eliminazione del baclofene.
- Supportare le funzioni cardiovascolari. In caso di spasmi, somministrare con cautela diazepam per via endovenosa.
- Monitorare la pressione sanguigna, il battito cardiaco, la temperatura corporea, il ritmo cardiaco e la frequenza respiratoria.

Il catetere intratecale deve essere scollegato dalla pompa il prima possibile, possibilmente senza intervento chirurgico, drenare il fluido di infusione insieme al liquido cerebrospinale FCS (si suggerisce fino a 30-40 ml).

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: rilassanti muscolari, altri agenti ad effetto centrale; codice ATC: M03BX01

Baclofene è un p-clorofenile derivato dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA) che è ubiquitario nel sistema nervoso centrale; è il più importante trasmettitore inibitorio nel SNC.

Baclofene deprime sia i riflessi monosinaptici che polisinpatici a livello del midollo spinale, stimolando i

recettori GABAB. Il baclofene è un analogo chimico del neurotrasmettitore acido gamma-aminobutirrico (GABA).

La trasmissione neuromuscolare non è influenzata dal baclofene. Il baclofene ha un effetto antinocicettivo. Nelle malattie neurologiche associate a spasmi dei muscoli scheletrici, gli effetti clinici di baclofene hanno un effetto terapeutico sulle contrazioni muscolari riflesse ed ha un effetto positivo sugli spasmi dolorosi, automatismo e clonie. Il baclofene migliora la motilità dei pazienti, li rende più autonomi nei movimenti e facilita la fisioterapia.

Gli effetti sopracitati determinano 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 del paziente. È stato dimostrato che il baclofene ha proprietà depressive sul SNC, pertanto causa sedazione, sonnolenza, depressione del sistema cardiovascolare e respiratorio. 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 la somministrazione orale.

Bolo intratecale

L'azione inizia generalmente da mezz'ora a 1 ora dopo la somministrazione di una singola dose intratecale. Il picco dell'effetto spasmolitico si verifica 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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La disponibilità sistemica di baclofene dopo somministrazione intratecale (Baclofene SUN) è notevolmente inferiore rispetto alla disponibilità sistemica dopo somministrazione orale (baclofene compresse).

A causa della circolazione lenta del liquido cefalorachidiano e del gradiente di concentrazione del baclofene tra liquido cefalorachidiano lombare e cisternale, i parametri di farmacocinetica osservati in tale fluido e descritti di seguito devono essere interpretati considerando un'alta variabilità inter- e intra-paziente.

Assorbimento

L'infusione diretta nello spazio spinale subaracnoideo elude i processi di assorbimento e permette l'accesso ai siti recettoriali nel corno posteriore del midollo spinale.

Il rilascio diretto di baclofene nello spazio cerebrospinale permette un efficace trattamento della spasticità con dosi almeno 100 volte inferiori a quelle della terapia orale (baclofene compresse).

Distribuzione

Dopo l'iniezione/rapida infusione di un singolo bolo per via intratecale, il volume di distribuzione calcolato dalla concentrazione presente nel FCS è compreso tra 22 e 157 ml. La media di circa 75 ml corrisponde circa al volume del FCS dell'uomo ed indica che è in questo volume che baclofene viene principalmente distribuito. Con l'infusione intratecale continua di dosi giornaliere incluse tra 50 e 1200 microgrammi, si raggiungono entro 1 o 2 giorni delle concentrazioni allo steady state di baclofene nel FCS della regione lombare incluse tra 130 e 1240 nanogrammi/ml. Allo steady state con infusione intratecale continua di dosi giornaliere incluse tra 95 e 190 microgrammi, si osserva un gradiente medio di concentrazione di baclofene da lombare a cisternale di 4:1 (range 8.7:1-1.8:1). Ciò è indipendente dalla posizione del corpo del paziente. Tutti e tre i dosaggi della soluzione di baclofene (densità: $1.003 \pm 0.001 \text{ g/cm}^3$ a 23°C) sono praticamente isobarici al FCS umano (densità: $1.006\text{-}1.008 \text{ g/cm}^3$). Le concentrazioni plasmatiche di baclofene per infusione intratecale delle dosi cliniche sono inferiori a 5 nanogrammi/ml (≤ 10 nanogrammi/ml nei bambini) e quindi inferiori ai limiti di quantificazione analitica.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione dal FCS dopo somministrazione di una singola iniezione/infusione rapida in bolo intratecale di 50 - 135 microgrammi di baclofene è inclusa tra 1 e 5 ore. Sia dopo l'iniezione di un bolo singolo che dopo l'infusione continua nello spazio spinale subaracnoideo mediante una pompa impiantata, la clearance media dal FCS è circa 30 ml/ora (corrispondente alla velocità del turnover fisiologico del FCS). Quindi la quantità di baclofene infusa nelle 24 ore viene eliminata quasi completamente con il FCS in circa lo stesso tempo. Il baclofene sistemico viene eliminato quasi completamente per via renale in forma inalterata. Un metabolita (acido beta-(p-clorofenil)-gamma-idrossibutirrico) che si forma in piccole quantità nel fegato per desaminazione ossidativa è inattivo. Studi suggeriscono che baclofene non viene metabolizzato nel FCS. Altre vie di eliminazione non sono ritenute significative in base alle informazioni al momento disponibili.

Esperimenti sugli animali evidenziano che il principio attivo si accumula nel FCS dopo somministrazione di alte dosi di farmaco. Non è stata studiata la misura in cui questa osservazione sia rilevante per l'uomo e quali siano le conseguenze attese.

Pazienti anziani

Non sono disponibili dati di farmacocinetica in pazienti anziani dopo somministrazione di baclofene. Quando una dose singola viene somministrata per via orale, i dati suggeriscono che i pazienti anziani hanno un'eliminazione più lenta, ma una 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.

Popolazione pediatrica

In pazienti pediatriche le concentrazioni plasmatiche sono state pari o inferiori a 10ng/ml.

Compromissione della funzionalità epatica

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

Compromissione della funzionalità renale

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tolleranza locale

Esami istologici effettuati negli studi sull'infusione intratecale continua di baclofene nei ratti (2-4 settimane) e nei cani (2-4 mesi) non hanno rivelato alcun segno di reazione o infiammazione locale dovute a baclofene. Le reazioni sono state attribuite all'irritazione dovuta al catetere d'infusione.

Mutagenesi e carcinogenesi

Negli studi condotti su batteri, cellule di mammifero, lieviti e Hamster cinesi baclofene è risultato negativo per potenziale mutageno e genotossico. I dati a disposizione suggeriscono che è improbabile che baclofene abbia un potenziale mutageno.

Uno studio della durata di 2 anni condotto nel ratto ha dimostrato che 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.

Tossicità riproduttiva

Sulla base degli studi condotti nel ratto e nel coniglio con la formulazione orale, è improbabile che baclofene intratecale abbia effetti negativi sulla fertilità o sullo sviluppo prenatale o postnatale. Baclofene non è teratogeno nel topo, nel ratto e nel coniglio a dosi almeno 125 volte la dose massima intratecale in mg/kg. Si è osservato che baclofene somministrato per via orale aumenta l'incidenza di onfaloceli (ernie ventrali) nei feti di femmine di ratti trattate con dosi circa 500 volte la dose massima intratecale espressa in mg/kg. Questa anomalia non è

stata osservata nel topo e nel coniglio. Baclofene somministrato per via orale ha determinato un ritardo nella crescita fetale (ossificazione delle ossa) a dosi che hanno determinato anche tossicità materna nel ratto e nel coniglio. Dopo somministrazione intraperitoneale di una dose elevata, baclofene ha determinato nei feti di ratto un ampliamento dell'arco vertebrale.

Baclofene non ha alcun effetto sulla fertilità nei ratti femmina. Non sono stati studiati i possibili effetti sulla fertilità nei ratti maschi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altre soluzioni per infusione o iniettabili.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità per i contenitori chiusi:

2 anni

Il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiala trasparente, incolore, in vetro di tipo I (Ph.Eur.) contenente 1 ml di soluzione iniettabile.
Confezioni da 1 e 5 fiale.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Eventuali quantitativi non utilizzati devono essere distrutti.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B. V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

0,05 mg/1ml soluzione iniettabile, 1 fiala in vetro	AIC n. 039787015
0,05 mg/1ml soluzione iniettabile, 5 fiale in vetro	AIC n. 039787027

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08-10-2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Baclofene SUN 10 mg/20 ml soluzione per infusione
Baclofene SUN 10 mg/5 ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Baclofene SUN 10 mg/20 ml soluzione per infusione

1 ml di soluzione per infusione contiene 0.5 mg di baclofene.
1 fiala con 20 ml di soluzione per infusione contiene 10 mg di baclofene.
1 fiala con 20 ml di soluzione per infusione contiene 70.8 mg di sodio.

Baclofene SUN 10 mg/5 ml soluzione per infusione

1 ml di soluzione per infusione contiene 2.0 mg di baclofene.
1 fiala con 5 ml di soluzione per infusione contiene 10 mg di baclofene.
1 fiala con 5 ml di soluzione per infusione contiene 17.7 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Baclofene SUN 10 mg/20 ml soluzione per infusione
Soluzione per infusione
Soluzione per infusione trasparente, incolore con pH 5.0-7.0 e osmolarità 260-320 mOsm/L.

Baclofene SUN 10 mg/5 ml soluzione per infusione
Soluzione per infusione
Soluzione per infusione trasparente, incolore con pH 5.0-7.0 e osmolarità 260-320 mOsm/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

Baclofene SUN 10 mg/20 ml e Baclofene SUN 10 mg/5 ml soluzione per infusione:
Per il trattamento della spasticità cronica grave, associata a sclerosi multipla, con danni al midollo spinale o di origine cerebrale, che non possono essere curati con successo con un trattamento standard.

Popolazione pediatrica (da 4 a < 18 anni di età)

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Metodo di somministrazione

L'efficacia di Baclofene SUN è stata dimostrata in studi clinici utilizzando il sistema per infusione SyncroMed. Questo dispositivo è un sistema impiantabile dotato di un serbatoio ricaricabile impiantato a livello sottocutaneo, solitamente nella parete addominale. Il dispositivo è connesso ad un catetere intratecale che raggiunge per via sottocutanea lo spazio subaracnoideo. Al momento non esiste esperienza confermata con altri sistemi a pompa impiantabili.

La somministrazione intratecale di baclofene 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 ricarica della pompa impiantabile vengono fornite dai costruttori della pompa e devono essere attentamente seguite.

Dosaggio

Baclofene SUN è destinato alla somministrazione in bolo singolo con dosi di prova (via catetere spinale o lombare) e, per uso cronico, in pompe impiantabili adatte alla somministrazione continua di baclofene intratecale nello spazio intratecale (pompe certificate UE). Per stabilire il regime posologico ottimale ogni paziente viene sottoposto ad una fase iniziale di screening con bolo intratecale, seguita da una titolazione della dose individuale molto attenta prima della terapia di mantenimento.

La verifica delle fasi di impianto e titolazione della dose del trattamento intratecale devono essere effettuate in ospedale sotto stretto controllo medico, da parte di medici qualificati, in centri con esperienza specifica, al fine di garantire il continuo monitoraggio dei pazienti. A causa della possibile comparsa di eventi pericolosi per la vita o di gravi reazioni avverse, è necessario disporre di una immediata assistenza medica in unità di terapia intensiva.

Per stabilire il regime posologico ottimale di Baclofene SUN, ogni paziente riceve un'iniezione intratecale di Baclofene SUN 0,05 mg /1 ml in bolo, durante una fase di selezione iniziale, prima di iniziare il trattamento a lungo termine, sia attraverso un catetere intratecale o per iniezione lombare. Ciò seguito da un'attenta titolazione della dose individuale molto accurata.

Questa procedura è necessaria per la grande variabilità individuale nei diversi pazienti delle dosi terapeutiche ottimali. La somministrazione a lungo termine avviene mediante una pompa impiantabile per il rilascio continuo della soluzione di baclofene nel fluido cerebrospinale, utilizzando Baclofene SUN 10 mg/20 ml o Baclofene SUN 10 mg/5 ml.

Prima della somministrazione di Baclofene SUN, sottoporre ad esame mielografico lo spazio subaracnoideo dei pazienti con spasticità post-traumatica. In presenza di segni radiologici di aracnoidite, non istituire il trattamento con Baclofene SUN.

Prima della somministrazione di Baclofene SUN, verificare la trasparenza e la mancanza di colore della soluzione. Usare soltanto soluzioni praticamente prive di particelle. Se la soluzione è torbida o scolorita, non deve essere utilizzata e deve essere eliminata.

La soluzione contenuta nella fiala è stabile, isotonica, apirogena e priva di antiossidanti; il valore del pH è compreso tra 5,5 e 7,0.

Ogni fiala è prevista per un uso singolo.

Baclofene SUN 10 mg/20 ml soluzione per infusione:

Baclofene SUN 10 mg/5 ml soluzione per infusione:

Fase di impianto/fase di titolazione del dosaggio (in ospedale)

Dopo che l'azione di baclofene è stata confermata nella fase di prova, iniziare l'infusione intratecale utilizzando una delle pompe impiantabili per infusione sopra riportate. L'effetto antispastico di baclofene inizia 6-8 ore dopo l'inizio dell'infusione continua e raggiunge il massimo entro 24-48 ore.

Il dosaggio giornaliero totale iniziale di Baclofene SUN viene calcolato nel modo seguente:

Se l'effetto della dose di prova dura più di 12 ore, questa dose sarà definita come la dose giornaliera iniziale. Se l'effetto della dose di prova dura meno di 12 ore, la dose giornaliera iniziale corrisponderà al doppio della dose di prova. Il dosaggio non deve essere aumentato entro le prime 24 ore.

Dopo il primo giorno di trattamento, il dosaggio può essere lentamente titolato su base giornaliera, al fine di ottenere l'effetto desiderato. L'aumento giornaliero del dosaggio non deve superare il 10-30% della dose precedente nei pazienti con spasticità spinale e il 5-15% nei pazienti con spasticità cerebrale. Quando si utilizza una pompa programmabile, è consigliabile aggiustare il dosaggio una volta sola nell'arco delle 24 ore. Con le pompe non programmabili, dotate di catetere lungo 76 cm che rilasciano 1 ml di soluzione al giorno, si raccomandano intervalli di 48 ore al fine di poter valutare la reazione del paziente alla dose. Qualora un aumento considerevole della dose giornaliera non incrementasse l'effetto clinico, controllare il funzionamento della pompa e la pervietà del catetere.

In generale, il dosaggio viene aumentato fino ad una dose di mantenimento di 300-800 microgrammi/die in pazienti con spasticità spinale. I pazienti con spasticità cerebrale richiedono solitamente dosi inferiori (vedere sotto).

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 con il quale la spasticità sia ben tollerata senza insorgenza di reazioni avverse inaccettabili.

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.

Poiché nel corso del trattamento l'effetto terapeutico può diminuire o la gravità della spasticità alterarsi, nella fase di trattamento a lungo termine è solitamente necessario titolare la dose, ricoverando il paziente in ospedale. Anche in questo caso, la dose giornaliera può essere aumentata del 10-30% nei pazienti con spasticità spinale e del 5-20% (limite massimo) nei pazienti con spasticità cerebrale, alterando la velocità di distribuzione della pompa oppure cambiando la concentrazione di baclofene nel serbatoio. Di contro, in caso di comparsa di eventi avversi, ridurre il dosaggio giornaliero del 10-20%.

Qualora si dovesse improvvisamente aumentare il dosaggio per ottenere un effetto sufficiente, considerare la possibilità di un malfunzionamento della pompa oppure di una piegatura, rottura (lacerazione) o spostamento del catetere.

Le dosi di mantenimento per il trattamento a lungo termine nei pazienti con **spasticità spinale** sottoposti a infusione intratecale continua di Baclofene SUN è normalmente pari a 300-800 microgrammi di baclofene al giorno. Le dosi giornaliera più bassa e quella più alta somministrate a singoli pazienti durante la fase di titolazione della dose sono state rispettivamente pari a 12 microgrammi e 2003 microgrammi (studi americani). L'esperienza con l'uso di dosaggi superiori a 1000 microgrammi/die è limitata. Nel corso dei primi mesi di trattamento, controllare e aggiustare il dosaggio particolarmente spesso.

Nei pazienti con **spasticità cerebrale**, i dosaggi di mantenimento riferiti nel corso di terapia a lungo termine con infusione intratecale continua di Baclofene SUN sono compresi tra 22 e 1400 microgrammi di baclofene al giorno, con dosi giornaliere medie di 276 microgrammi dopo un periodo di osservazione di 1 anno e di 307 microgrammi dopo 2 anni. I bambini al di sotto dei 12 anni richiedono solitamente dosaggi inferiori (range: 24-1199 microgrammi/die; media: 274 microgrammi/die).

Se tecnicamente possibile per la pompa, una volta raggiunto il dosaggio giornaliero costante e stabilizzato l'effetto antispastico, è possibile provare ad adattare la somministrazione al ritmo giornaliero della spasticità. Ad esempio, se gli spasmi avvengono più frequentemente di notte, può essere necessario aumentare del 20% la velocità oraria di distribuzione dell'infusione. I cambi nella velocità di infusione devono essere programmati in modo che inizino 2 ore prima dell'effetto clinico desiderato.

Nel corso del periodo di trattamento, sono necessari controlli regolari almeno su base mensile, per valutare la tollerabilità di Baclofene SUN e per controllare eventuali segni di infezione. Questi controlli dovranno essere effettuati presso il centro di trattamento. Controllare regolarmente il funzionamento del sistema di infusione. Un'infezione locale o il malfunzionamento del catetere possono provocare l'interruzione della distribuzione intratecale di baclofene, con conseguenze fatali (vedere paragrafo 4.4).

La concentrazione di baclofene stabilita al caricamento della pompa dipende dalla dose totale giornaliera e dalla velocità di distribuzione della pompa. Se sono richieste concentrazioni di baclofene diverse da 0.05 mg/ml, 0.5 mg/ml o 2 mg/ml, diluire Baclofene SUN in condizioni di asepsi con soluzioni iniettabili di sodio cloruro sterili e prive di conservanti. Seguire le istruzioni del produttore della pompa.

Circa il 5% dei pazienti può presentare la necessità di un dosaggio maggiore a causa di una perdita di efficacia (sviluppo di tolleranza) nel corso del trattamento a lungo termine. Come descritto in letteratura, questo sviluppo di tolleranza può essere neutralizzato introducendo un intervallo di 10-14 giorni durante il quale non viene somministrato baclofene, bensì morfina solfato intratecale, priva di conservanti. Dopo questa pausa, riprenderà la reattività al trattamento con Baclofene SUN. Deve essere usata cautela quando si passa da baclofene alla morfina e viceversa (vedere paragrafo 4.5). La terapia deve quindi essere ripresa al dosaggio iniziale somministrato per infusione continua, il dosaggio deve essere nuovamente titolato al fine di evitare eventi indesiderati dovuti a sovradosaggio. Effettuare queste fasi nuovamente in ospedale.

Gruppi particolari di pazienti

Nei pazienti con rallentata circolazione del fluido cerebro spinale (FCS) a causa ad esempio di un blocco dovuto a infiammazione o trauma, la migrazione ritardata di Baclofene SUN può ridurre l'efficacia antispastica e accrescere le reazioni avverse (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza renale

Non sono stati condotti studi in pazienti con insufficienza renale in terapia con baclofene.

Nei pazienti con funzione renale compromessa, il dosaggio potrebbe dover essere ridotto in considerazione delle condizioni cliniche del paziente o del livello di riduzione della clearance renale.

Insufficienza epatica

Non sono stati condotti studi in pazienti con insufficienza epatica in terapia con baclofene. Poiché il fegato non gioca alcun ruolo significativo nel metabolismo del baclofene dopo somministrazione intratecale di baclofene, non si raccomanda alcun aggiustamento di dosaggio. Pertanto, non è previsto che l'insufficienza epatica influenzi l'esposizione sistemica del farmaco (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

L'impianto della pompa richiede una determinata dimensione del corpo.

L'esperienza nei bambini al di sotto dei 6 anni di età è limitata.

La sicurezza e l'efficacia di Baclofene SUN per il trattamento della spasticità grave di origine cerebrale o spinale nei bambini al di sotto dei 4 anni di età non è stata stabilita (vedere anche paragrafo 4.4).

Nei bambini da 4 a <18 anni di età con spasticità di origine cerebrale e spinale, il dosaggio iniziale di mantenimento per infusione continua a lungo termine di Baclofene SUN è compreso tra 25 e 200 mcg /die (dose media: 100 mcg/die). La dose giornaliera totale tende ad aumentare durante il primo anno di terapia, quindi la dose di mantenimento deve essere aggiustata sulla base della risposta clinica individuale. Con dosi maggiori di 1000 mcg/die l'esperienza è limitata.

Anziani

In studi clinici, alcuni pazienti di età superiore a 65 anni sono stati trattati con Baclofene SUN, senza riportare problemi specifici. Tuttavia, l'esperienza ottenuta con baclofene compresse mostra che in questo gruppo di pazienti possono verificarsi più frequentemente reazioni indesiderate. Pertanto, i pazienti anziani devono essere attentamente monitorati in vista dello sviluppo di reazioni indesiderate.

Interruzione del trattamento

Non è previsto alcun limite specifico di durata del trattamento.

Ad eccezione dei casi di emergenza dovuti a un sovradosaggio o a seguito della comparsa di gravi reazioni indesiderate, il trattamento deve sempre essere interrotto con una riduzione graduale del dosaggio. Baclofene SUN non deve essere interrotto bruscamente. In caso di brusca interruzione della somministrazione intratecale di baclofene, possono verificarsi delle conseguenze, ad esempio febbre alta, alterazioni dello stato mentale, aumento della spasticità, come effetto di rimbalzo; può comparire rigidità muscolare, indipendentemente dal motivo dell'interruzione del trattamento, e in rari casi queste conseguenze possono progredire in stati/attacchi epilettici, rbdomiolisi, insufficienza multi-organo e morte (vedere paragrafo 4.4).

La brusca interruzione del trattamento con Baclofene SUN, soprattutto a dosi superiori al normale, può indurre un intollerabile aumento della spasticità. Ad una brusca interruzione del trattamento con baclofene compresse sono seguiti anche confusione, disturbi del sensorio, alterazioni dell'umore con allucinazioni, stati/attacchi epilettici, e talvolta aumento della spasticità, in modo particolare dopo terapia a lungo termine.

Sindrome da privazione

In caso di brusca interruzione della somministrazione intratecale di baclofene, possono verificarsi delle conseguenze, ad esempio febbre alta, alterazioni dello stato mentale, aumento della spasticità, come effetto di rimbalzo e rigidità muscolare, indipendentemente dal motivo dell'interruzione del trattamento, e in rari casi queste conseguenze possono progredire in stati/attacchi epilettici, rbdomiolisi, insufficienza multi-organo e morte (vedere paragrafo 4.4).

I sintomi successivi all'interruzione del trattamento possono essere confusi con sintomi da avvelenamento. Anch'essi richiedono il ricovero del paziente.

Terapia in caso di insorgenza di sintomi da interruzione

Sono importanti una rapida e corretta diagnosi ed il trattamento d'emergenza in un'unità di terapia intensiva al fine di prevenire la possibilità di effetti nervosi centrali e sistemici letali dovuti all'interruzione della somministrazione intratecale di baclofene (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Non somministrare Baclofene SUN in caso di:

- ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1
- epilessia non rispondente a terapia.

Baclofene SUN deve essere somministrata solamente nello spazio subaracnoideo. Non somministrare Baclofene SUN per via endovenosa, intramuscolare, sottocutanea o epidurale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La terapia intratecale di baclofene è valida ma pericolosa. La valutazione preoperatoria è obbligatoria.

Il paziente deve ricevere adeguate informazioni sui rischi legati a questo tipo di trattamento ed essere fisicamente e psicologicamente in grado di far fronte alla pompa. È essenziale che i medici responsabili e tutti coloro che sono coinvolti nella cura del paziente ricevano adeguate istruzioni sui segni e i sintomi di sovradosaggio, procedure da seguire in caso di sovradosaggio e sulla corretta manipolazione in ambiente domestico della pompa e del sito di inserimento.

La verifica delle fasi di impianto e la titolazione della dose del trattamento intratecale devono essere effettuate in ospedale sotto stretto controllo medico, da parte di medici qualificati, in centri con esperienza specifica, al fine di garantire il continuo monitoraggio dei pazienti.

A causa della possibile comparsa di eventi pericolosi per la vita o di gravi reazioni avverse, è necessario disporre di una immediata assistenza medica in unità di terapia intensiva. Prima di iniziare il trattamento, prendere delle idonee misure precauzionali.

Dopo aver ricaricato la pompa, tenere il paziente sotto controllo per 24 ore. In queste ore si richiede la disponibilità di un rapido intervento medico.

In caso di brusca interruzione della somministrazione intratecale di baclofene, possono verificarsi delle conseguenze, ad esempio febbre alta, alterazioni dello stato mentale, aumento della spasticità, come effetto di rimbalzo, e rigidità muscolare, indipendentemente dal motivo dell'interruzione del trattamento, e in rari casi queste conseguenze possono progredire in attacchi/stati epilettici, rabdomiolisi, insufficienza multi-organo e morte

Per prevenire una brusca interruzione della somministrazione intratecale di baclofene, prestare particolare attenzione alla corretta programmazione e al giusto monitoraggio del sistema di infusione, alle scadenze e alle procedure di ricarica della pompa e ai segnali d'allarme della pompa. I pazienti e le persone che li assistono devono essere istruiti sulla necessità di osservare gli appuntamenti fissati per la ricarica della pompa e sui sintomi precoci di interruzione della somministrazione di baclofene. Prestare particolare attenzione ai pazienti con rischio evidente (ad esempio pazienti con danni al midollo spinale nella regione della sesta vertebra toracica o più in alto, pazienti con difficoltà a farsi comprendere, o pazienti con storia di sintomi da privazione manifestatisi dopo l'interruzione della somministrazione orale o intratecale di baclofene).

I produttori dei sistemi di infusione forniscono istruzioni specifiche per la programmazione e la ricarica dalla pompa, e queste devono essere seguite esattamente. Esiste esperienza solo per i sistemi d'infusione SynchronMed. Non è disponibile nessuna esperienza confermata con altri sistemi a pompa impiantabile.

Condizione necessaria per il trattamento con Baclofene SUN soluzione per infusione è la capacità di tollerare e reagire alla singola iniezione intratecale di una dose fino a 100 microgrammi di baclofene in bolo di Baclofene SUN 0.05 mg/1 ml. Prima di iniziare il trattamento con Baclofene SUN, interrompere eventuali trattamenti non soddisfacenti a base di altri medicinali antispastici.

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, 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 prima ben controllata, sintomi da astinenza, 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 utilizzare il proprio giudizio medico per quanto riguarda il monitoraggio più appropriato specifico dei bisogni medici dei propri pazienti per individuare segni e sintomi iniziali della massa infiammatoria, 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.

Monitoraggio dei pazienti

Dopo l'intervento chirurgico di impianto della pompa e soprattutto durante la fase iniziale dell'attività della pompa e al cambiamento della concentrazione o della velocità di infusione di baclofene, monitorare molto attentamente il paziente fino a stabilizzazione delle condizioni. Il medico curante, il paziente ed il personale ospedaliero nonché le altre persone che assistono il paziente devono essere adeguatamente informati dei rischi che questo metodo di trattamento comporta. In particolare, devono essere noti i sintomi di un sovradosaggio o di un'improvvisa interruzione del trattamento, le misure da adottare in questi casi e la cura da prestare alla pompa e al sito in cui essa viene impiantata.

Fase di prova

Dopo la somministrazione delle prime dosi di prova, monitorare attentamente le funzioni respiratorie e cardiovascolari. Ciò vale soprattutto per i pazienti con malattia cardiaca o polmonare e con debolezza della muscolatura respiratoria. Prestare attenzione al maggior rischio di depressione respiratoria nei pazienti trattati contemporaneamente con benzodiazepine o oppiacei.

Impianto della pompa

Prima di procedere all'impianto della pompa, accertarsi che i pazienti non abbiano infezioni, poiché un'infezione può aumentare il rischio di complicanze chirurgiche. Inoltre, un'infezione sistemica può rendere più complicati i tentativi di aggiustamento della dose. Un'infezione locale o l'errata applicazione del catetere può anche determinare una mancata distribuzione del farmaco, che può portare all'improvvisa interruzione della somministrazione di Baclofene SUN e della comparsa dei relativi sintomi (vedere paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni di impiego, sezione "Fenomeni legati all'interruzione del trattamento").

Riempimento del serbatoio

Il serbatoio della pompa deve essere effettuato dal personale preparato e qualificato, seguendo le indicazioni fornite dal produttore della pompa. L'intervallo di riempimento del serbatoio deve essere calcolato in modo da prevenire il completo svuotamento dello stesso, che può causare una ricomparsa di spasticità o sintomi potenzialmente pericolosi causati dalla sospensione di Baclofene SUN (vedere paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni di impiego "Fenomeni legati all'interruzione del trattamento") Occorre prestare attenzione durante il riempimento della pompa per evitare di scaricare il contenuto nello spazio intratecale.

È necessaria una condizione di massima asepsi per evitare contaminazioni ed infezioni microbiche.

Bisogna usare estrema cautela quando si riempie una pompa dotata di una porta d'iniezione che consente l'accesso diretto al catetere intratecale in quanto l'iniezione diretta nel catetere attraverso questo accesso può portare sovradosaggio potenzialmente fatale.

Ulteriori osservazioni sull'adeguamento del dosaggio

Occasionalmente si rende necessario un certo livello di spasticità al fine di mantenere la postura e l'equilibrio del corpo o di altre funzioni. In questo caso, al fine di evitare eccessiva debolezza e quindi di prevenire la caduta dei pazienti, somministrare Baclofene SUN con cautela. Un certo livello di tono muscolare e occasionali spasmi possono inoltre essere necessari per sostenere la funzione circolatoria e prevenire la comparsa di trombosi venosa profonda.

Fenomeni legati all'interruzione del trattamento

L'interruzione per qualsiasi motivo del trattamento con Baclofene SUN si manifesta con l'aumento della spasticità quale effetto di rimbalzo, prurito, parestesia (sensazione di formicolio o bruciore) e ipotensione, ha provocato sequele come uno stato di iperattività con spasmi rapidi ed incontrollati, elevata temperatura corporea e sintomi simili a quelli della sindrome neurolettica maligna, quali alterazioni dello stato mentale e rigidità muscolare. In rari casi, questi sintomi si sono ulteriormente evoluti in stati/attacchi epilettici, degrado muscolare (rabbomiolisi), disturbi della coagulazione (coagulopatia), insufficienza di più organi e morte.

Tutti i pazienti sottoposti a terapia a base di baclofene intratecale sono potenzialmente a rischio di interruzione improvvisa del trattamento.

I sintomi precoci dell'interruzione della somministrazione di baclofene sono tra l'altro ricomparsa della spasticità originale, prurito, ipotensione e parestesia. Alcuni segni clinici della sindrome da privazione nello stadio avanzato assomigliano a quelli di disreflessia autonoma, infezione o sepsi, ipertermia maligna, sindrome neurolettica maligna o altre condizioni che accompagnano uno stato ipermetabolico o rabbomiolisi estesa.

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 SUN, particolarmente quelli che si manifestano nella fase iniziale della sindrome da sospensione (es. priapismo).

Altri sintomi di interruzione improvvisa della somministrazione possono essere: allucinazioni, stati psicotici, di mania o di paranoia, forti mal di testa e insonnia. Una crisi autonoma con insufficienza cardiaca è stata osservata in un paziente con una sindrome simile a quella dell'uomo rigido.

Nella maggior parte dei casi, i sintomi da sospensione sono comparsi entro alcune ore fino ad alcuni giorni dopo l'interruzione della terapia con baclofene. Le ragioni comuni dell'interruzione improvvisa della somministrazione intratecale sono il malfunzionamento del catetere (soprattutto problemi di collegamento), uno scarso volume nel serbatoio della pompa e scaricamento della batteria. Al fine di prevenire la brusca interruzione della somministrazione intratecale di baclofene, prestare particolare attenzione alla programmazione e al monitoraggio del sistema di infusione, alla scadenza e alle procedure di ricarica della pompa e ai segnali d'allarme della pompa.

Una rapida e corretta conferma della diagnosi ed il trattamento in un reparto di terapia intensiva sono importanti per prevenire la possibilità di effetti letali sul SNC e di effetti sistemici della mancata somministrazione di baclofene intratecale. Il trattamento raccomandato è la ripresa della somministrazione di baclofene intratecale alla dose uguale o circa uguale a quella precedente l'interruzione della somministrazione. Tuttavia, se la somministrazione intratecale di baclofene può riprendere solo dopo un certo tempo, il trattamento con agonisti GABA, quali baclofene per via orale o enterale o benzodiazepine per via orale, enterale o endovenosa, potrà prevenire conseguenze potenzialmente fatali. Tuttavia, non è garantito che la pura somministrazione di baclofene per via orale o enterale sia sufficiente a prevenire la progressione dei sintomi derivanti dall'interruzione della somministrazione di baclofene intratecale.

Baclofene SUN 10 mg/20 ml soluzione per infusione contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

Baclofene SUN 10 mg/5 ml soluzione per infusione contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

Precauzioni per particolari categorie di pazienti

Nei pazienti con **anormalità nella circolazione del liquido cefalo-rachidiano (CSF)**, la distribuzione del farmaco, e quindi, la sua attività antispastica possono essere inadeguate.

Disturbi psicotici, schizofrenia, stati confusionali, o Morbo di Parkinson possono essere esacerbati dal trattamento con baclofene orale. I paziente affetti da queste condizioni devono quindi essere trattati con cautela e tenuti sotto stretto controllo. Particolare attenzione deve essere prestata ai pazienti affetti da **epilessia**, in quanto occasionalmente sono stati riportati casi di crisi epilettiche durante un sovradosaggio e sospensione di Baclofene SUN, così come nei pazienti trattati con dosi terapeutiche.

Baclofene intratecale deve essere usato con cautela nei pazienti **con** una storia di **disreflessia autonoma**. La presenza di stimoli nocicettivi o la brusca sospensione di Baclofene SUN possono causare episodi di **disreflessia autonoma**.

Baclofene deve essere usato con cautela nei pazienti **con insufficienza cerebrovascolare o respiratoria**.

Un effetto del Baclofene SUN **sulle malattie non correlate al SNC** è improbabile poiché la sua disponibilità sistemica è sostanzialmente inferiore alla somministrazione orale. Osservazioni dopo la terapia orale con baclofene suggeriscono che bisogna prestare cautela nei pazienti con una storia di ulcera peptica e di ipertonia sfinterica preesistente.

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 SUN, 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 SUN 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 SUN nei bambini al di sotto dei 4 anni sono molto limitati.

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 a pazienti con insufficienza renale.

In rari casi si sono verificati innalzamenti dei livelli delle aspartato amino transferasi (SGOT), delle fosfatasi alcaline dei livelli di glicemia nel siero utilizzando baclofene orale.

Pazienti anziani > 65 anni

I pazienti anziani possono essere più suscettibili agli effetti collaterali di baclofene orale nello stadio della titolazione e lo stesso concetto può essere applicato a baclofene intratecale.

Scoliosi

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi di interazione con altri medicinali.

La co-somministrazione di altri farmaci intratecali con Baclofene SUN non è raccomandata.

Prima di iniziare l'infusione con baclofene, si deve tentare di interrompere o ridurre i trattamenti concomitanti a base di antispastici orali. Tuttavia, la brusca riduzione o l'interruzione della terapia cronica di baclofene intratecale deve essere evitata.

Vi è poca esperienza con l'uso di baclofene 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 paragrafo 5.2).

L'esperienza con baclofene suggerisce che:

Alcol ed altri composti con azione sul SNC

Potrebbe aumentare la sedazione quando Baclofene SUN viene somministrato in concomitanza con altri farmaci che agiscono sul SNC (es.: analgesici, neurolettici, barbiturici, benzodiazepine, ansiolitici) o con alcol.

In particolare, evitare l'assunzione concomitante di alcolici, poiché le interazioni tra queste sostanze sono imprevedibili.

Antidepressivi triciclici

Quando assunti contemporaneamente con baclofene compresse, alcuni medicinali specifici per il trattamento della depressione (antidepressivi triciclici) possono indurre un potenziamento dell'effetto del farmaco; ne può derivare un considerevole rilassamento muscolare. Per questa ragione, non può essere esclusa una simile interazione nel corso della somministrazione concomitante di Baclofene SUN e antidepressivi triciclici.

Antipertensivi

L'associazione di baclofene compresse e farmaci antiipertensivi può risultare in una maggior riduzione della pressione sanguigna. Per questo motivo, controllare regolarmente la pressione sanguigna nel corso del trattamento concomitante con Baclofene SUN e farmaci ipotensivi. Se possibile, ridurre il dosaggio dei medicinali antiipertensivi.

Morfina

In un caso durante la somministrazione concomitante di Baclofene SUN e morfina si è avuto un calo della pressione sanguigna. Non è da escludere che in questi casi possano comparire anche disturbi respiratori o a carico del SNC. Per questa ragione, considerare un maggior rischio di tali disturbi nel corso della somministrazione concomitante di oppiacei o benzodiazepine.

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 intratecale.

DDC inibitori

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. È stato anche riportato un peggioramento dei sintomi di Parkinsonismo. Quindi, bisogna esercitare cautela quando baclofene intratecale viene somministrato a pazienti che ricevono una terapia con levodopa/inibitori della DDC.

Non sono attualmente disponibili informazioni sulla somministrazione concomitante di Baclofene SUN ed altri farmaci somministrati per via intratecale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Vi sono dati limitati sull'uso di baclofene in donne in gravidanza. Dopo somministrazione intratecale di baclofene, nel plasma materno possono essere rilevate piccole quantità di baclofene (vedere paragrafo 5.2). Baclofene attraversa la placenta e ha dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Contrariamente alla somministrazione orale, Baclofene infuso per via intratecale non è teratogeno in topi, ratti e conigli (vedere paragrafo 5.3).

Non usare Baclofene SUN in gravidanza, a meno che il beneficio atteso per la madre non superi i potenziali rischi per il bambino.

Allattamento

Baclofene viene secreto nel latte materno. I dati disponibili sono insufficienti per definire la concentrazione di baclofene nel latte materno. Non usare Baclofene SUN durante l'allattamento, a meno che il beneficio atteso per la madre non superi i potenziali rischi per il bambino.

Fertilità

Studi animali hanno mostrato che è improbabile che baclofene intratecale abbia un effetto avverso sulla fertilità in condizioni clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3).

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

La capacità di guidare veicoli o usare macchinari può essere notevolmente alterata durante il trattamento con Baclofene SUN. Il consumo di alcolici accresce ulteriormente questa alterazione.

In alcuni pazienti trattati con baclofene sono stati riportati effetti depressivi sul Sistema Nervoso Centrale (SNC) come sonnolenza e sedazione. Altri eventi elencati includono atassia, allucinazioni, diplopia, visione offuscata e sintomi da astinenza. L'attrezzatura operativa o il macchinario possono essere pericolosi.

Nei pazienti sottoposti a trattamento intratecale con baclofene, la capacità di continuare a guidare veicoli o usare macchinari complessi deve essere valutata periodicamente da parte del medico curante.

4.8 Effetti indesiderati

Alcune delle reazioni avverse presenti di seguito sono state riportate in pazienti con spasticità di origine spinale, ma potrebbero verificarsi anche nei pazienti con spasticità di origine cerebrale.

Le reazioni avverse riportate più frequentemente nelle due popolazioni sono indicate di seguito.
 Le reazioni avverse al farmaco 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: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la loro frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune:	Disidratazione.
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Depressione, Agitazione, Ansia.
Non comune:	Ideazione suicidaria, Tentativo di suicidio, Paranoia, Allucinazioni, Stato euforico.
Non nota;	Disforia
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Sonnolenza.
Comune:	Convulsioni, Stato confusionale, Disorientamento, Letargia, disartria, Mal di testa, Parestesia, Insonnia, Sedazione, Capogiri.
Non comune:	Atassia, Compromissione della memoria, Nistagmo.
Convulsione e cefalea compaiono più spesso in pazienti con spasticità di origine cerebrale che in pazienti con spasticità di origine spinale.	
Patologie dell'occhio	
Comune:	Disturbi dell'accomodazione con visione offuscata o diplopia.
Patologie cardiache	
Non comune:	Bradycardia.
Patologie vascolari	
Comune:	Ipotensione ortostatica.
Non comune:	Trombosi venosa profonda, Ipertensione, Vampate, Pallore.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune:	Depressione respiratoria, Polmonite da aspirazione, Dispnea.
Non nota:	Bradipnea
Patologie gastrointestinali	
Comune:	Vomito, Costipazione, Diarrea, Nausea, Bocca secca, Riduzione dell'appetito, Aumentata salivazione.
Non comune:	Ileo, Disfagia, Ridotta percezione del gusto.
Nausea e vomito compaiono più spesso in pazienti con spasticità di origine cerebrale che in pazienti con spasticità di origine spinale.	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	Orticaria, Prurito, Edema facciale e/o periferico.
Non comune:	Alopecia, Iperidrosi.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Ipotonia.
Comune:	Ipertonia.
Non comune:	Scoliosi

Patologie renali e urinarie	
Comune:	Ritenzione urinaria, Incontinenza urinaria.
Ritenzione urinaria compare più spesso in pazienti con spasticità di origine cerebrale che in pazienti con spasticità di origine spinale.	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune:	Disfunzioni sessuali (Baclofen SUN può compromettere l'erezione e l'eiaculazione. Questo effetto è solitamente reversibile al momento della sospensione del trattamento con Baclofene SUN)..
Non comune:	Disfunzioni erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune:	Astenia, Dolore, Febbre, Brividi.
Non comune	Ipotermia
Raro	Sintomi da astensione con pericolo di vita dovuti a mancato rilascio del farmaco (vedere paragrafo 4.4).

Eventi avversi associati al sistema di rilascio

Possono includere massa infiammatoria alla punta del catetere, dislocazione /piegatura/rottura (lacerazione) del catetere con possibili complicanze, infezione al sito dell'impianto, meningite, setticemia, sieroma della tasca della pompa ed ematoma con possibile rischio di infiammazione, mancato funzionamento della pompa e fuoriuscita del liquido cerebro-spinale (FCS), perforazione della pelle dopo lungo tempo, sovra- o sottodosaggio dovuti a gestione scorretta, 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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Alla comparsa dei primi segni di sovradosaggio con Baclofene SUN, sottoporre il paziente a trattamento ospedaliero, qualora non sia già ricoverato.

Prestare attenzione ai sintomi di sovradosaggio nel corso dell'intero periodo di trattamento, ma soprattutto durante la fase di prova, di aggiustamento della dose e alla ripresa del trattamento con Baclofene SUN dopo una sospensione.

In un caso, un paziente adulto ha presentato segni di grave sovradosaggio (coma) dopo l'iniezione di una singola dose di 25 microgrammi di baclofene (Baclofene SUN). Di contro, in casi isolati sono stati richiesti e tollerati dosaggi giornalieri di 4000 microgrammi (studi tedeschi). La dose letale minima riportata in studi tedeschi è di 4000 microgrammi, e la dose massima registrata per pazienti sopravvissuti senza conseguenze è di 20000 microgrammi di baclofene (Baclofene SUN).

Sintomi di avvelenamento

Aumentata ipotensione muscolare, capogiri, sedazione, convulsioni, perdita di coscienza, ipotermia, ipersecrezione salivare, nausea e vomito.

In caso di grave sovradosaggio si possono verificare depressione respiratoria, apnea e coma. Gravi sovradosaggi si possono verificare per un inavvertito rilascio del catetere, errori nella programmazione della pompa, aumenti eccessivamente rapidi della dose, o trattamenti concomitanti con baclofene orale. Deve essere controllato un possibile malfunzionamento della pompa.

Trattamento del sovradosaggio

Non è noto nessun antidoto specifico per il trattamento del sovradosaggio da Baclofene SUN. In generale, ricorrere alle seguenti misure:

- Rimuovere il più rapidamente possibile la rimanente soluzione di baclofene dalla pompa.
- Intubare i pazienti con depressione respiratoria fino all'eliminazione del baclofene.
- Supportare le funzioni cardiovascolari. In caso di spasmi, somministrare con cautela diazepam per via endovenosa.
- Monitorare la pressione sanguigna, il battito cardiaco, la temperatura corporea, il ritmo cardiaco e la frequenza respiratoria.

Il catetere intratecale deve essere scollegato della pompa il prima possibile, possibilmente senza intervento chirurgico, drenare il fluido di infusione insieme al FCS (si suggerisce fino a 30-40 ml).

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: rilassanti muscolari, altri agenti ad effetto centrale; codice ATC: M03BX01

Baclofene è un derivato p-clorofenile dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA) che è ubiquitario nel sistema nervoso centrale e che è il più importante trasmettitore inibitorio nel SNC.

Baclofene deprime sia i riflessi monosinaptici che polisinnaptici a livello del midollo spinale, stimolando i recettori GABA_B. Il baclofene è un analogo chimico del neurotrasmettitore acido gamma-amino butirrico (GABA).

La trasmissione neuromuscolare non è influenzata dal baclofene. Il baclofene ha un effetto antinocicettivo. Nelle malattie neurologiche associate a spasmi dei muscoli scheletrici, gli effetti clinici di baclofene hanno un effetto terapeutico sulle contrazioni muscolari riflesse ed ha un effetto positivo sugli spasmi dolorosi, automatismo e clonie. Il baclofene migliora la motilità dei pazienti, li rende più autonomi nei movimenti e facilita la fisioterapia.

Gli effetti sopracitati determinano 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 del paziente. È stato dimostrato che il baclofene ha proprietà depressive sul SNC, pertanto causa sedazione, sonnolenza, depressione del sistema cardiovascolare e respiratorio.

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 la somministrazione orale.

Bolo intratecale

L'azione inizia generalmente mezz'ora/1 ora dopo la somministrazione di una singola dose intratecale. Il picco dell'effetto spasmolitico si verifica 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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La disponibilità sistemica di baclofene dopo somministrazione intratecale (Baclofene SUN) è notevolmente inferiore rispetto alla disponibilità sistemica dopo somministrazione orale (baclofene compresse).

A causa della circolazione lenta del liquido cefalorachidiano e del gradiente di concentrazione del baclofene tra liquido cefalorachidiano lombare e cisternale, i parametri di farmacocinetica osservati in tale fluido e descritti di seguito devono essere interpretati considerando un'alta variabilità inter- e intra-paziente.

Assorbimento

L'infusione diretta nello spazio spinale subaracnoideo elude i processi di assorbimento e permette l'accesso ai siti recettoriali nel corno posteriore del midollo spinale.

Il rilascio diretto di baclofene nello spazio cerebrospinale permette un efficace trattamento della spasticità con dosi almeno 100 volte inferiori a quelle della terapia orale (baclofene compresse).

Distribuzione

Dopo l'iniezione/rapida infusione di un singolo bolo per via intratecale, il volume di distribuzione calcolato dalla concentrazione presente nel FCS è compreso tra 22 e 157 ml. La media di circa 75 ml corrisponde circa al volume del FCS dell'uomo ed indica che è in questo volume che baclofene è principalmente distribuito. Con l'infusione intratecale continua di dosi giornaliere comprese tra 50 e 1200 microgrammi, si raggiungono entro 1 o 2 giorni delle concentrazioni steady state di baclofene nel FCS della regione lombare incluse tra 130 e 1240 nanogrammi/ml. Allo steady state con infusione intratecale continua di dosi giornaliere comprese tra 95 e 190 microgrammi, si osserva un gradiente medio di concentrazione di baclofene da lombare a cisternale di 4:1 (range 8.7:1-1.8:1). Ciò è indipendente dalla posizione del corpo del paziente. Tutti e tre i dosaggi della soluzione di baclofene (densità: $1.003 \pm 0.001 \text{ g/cm}^3$ a 23°C) sono praticamente isobarici al FCS umano (densità: 1.006-1.008 g/cm^3). Le concentrazioni plasmatiche di baclofene per infusione intratecale alle dosi cliniche utilizzate sono inferiori a 5 nanogrammi/ml (≤ 10 nanogrammi/ml nei bambini) e quindi inferiori ai limiti di quantificazione analitica.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione dal FCS dopo somministrazione di una singola iniezione/infusione rapida in bolo intratecale di 50 - 135 microgrammi di baclofene è inclusa tra 1 e 5 ore. Sia dopo l'iniezione di un bolo singolo che dopo l'infusione continua nello spazio spinale subaracnoideo mediante una pompa impiantata, la clearance media dal FCS è circa 30 ml/ora (corrispondente alla velocità del turnover fisiologico del FCS). Quindi la quantità di baclofene infusa nelle 24 ore viene eliminata quasi completamente con il FCS in circa lo stesso tempo. Il baclofene sistemico viene eliminato quasi completamente per via renale in forma inalterata. Un metabolita (acido beta-(p-clorofenil)-gamma-idrossibutirrico) che si forma in piccole quantità nel fegato per desaminazione ossidativa è inattivo. Studi suggeriscono che baclofene non viene metabolizzato nel FCS. Altre vie di eliminazione non sono ritenute significative in base alle informazioni al momento disponibili.

Esperimenti sugli animali evidenziano che il principio attivo si accumula nel FCS dopo somministrazione di alte dosi di farmaco. Non è stata studiata la misura in cui questa osservazione sia rilevante per l'uomo e quali siano le conseguenze attese.

Pazienti anziani

Non sono disponibili dati di farmacocinetica in pazienti anziani dopo somministrazione di baclofene. Quando una dose singola viene somministrata per via orale, i dati suggeriscono che i pazienti anziani hanno un'eliminazione più lenta, ma una 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.

Popolazione pediatrica

In pazienti pediatriche le concentrazioni plasmatiche sono state pari o inferiori a 10ng/ml.

Compromissione della funzionalità epatica

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

Compromissione della funzionalità renale

Non sono disponibili dati di farmacocinetica in pazienti con compromissione della funzionalità renale dopo

somministrazione di baclofene. Poiché baclofene è eliminato prevalentemente in forma immodificata attraverso i reni, non si può escludere che in pazienti con compromissione della funzionalità renale si possa verificare un accumulo di farmaco immodificato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tolleranza locale

Esami istologici effettuati negli studi sull'infusione intratecale continua di baclofene nei ratti (2-4 settimane) e nei cani (2-4 mesi) non hanno rivelato alcun segno di reazione o infiammazione locale dovute a baclofene. Le reazioni sono state attribuite all'irritazione dovuta al catetere d'infusione.

Mutagenesi e carcinogenesi

Negli studi condotti su batteri, cellule di mammifero, lieviti e Hamster cinesi baclofene è risultato negativo per potenziale mutageno e genotossico. I dati a disposizione suggeriscono che è improbabile che baclofene abbia un potenziale mutageno.

Uno studio della durata di 2 anni condotto nel ratto ha dimostrato che baclofene, somministrato per via orale, non è cancerogeno. Nello stesso studio si è osservato nelle femmine di ratto 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.

Tossicità riproduttiva

Sulla base degli studi condotti nel ratto e nel coniglio con la formulazione orale, è improbabile che baclofene intratecale abbia effetti negativi sulla fertilità o sullo sviluppo prenatale o postnatale. Baclofene non è teratogeno nel topo, nel ratto e nel coniglio a dosi almeno 125 volte la dose massima intratecale in mg/kg. Si è osservato che baclofene somministrato per via orale aumenta l'incidenza di onfaloceli (ernie ventrali) nei feti di femmine di ratti trattate con dosi circa 500 volte la dose massima intratecale espressa in mg/kg. Questa anomalia non è stata osservata nel topo e nel coniglio. Baclofene somministrato per via orale ha determinato un ritardo nella crescita fetale (ossificazione delle ossa) a dosi che hanno determinato anche tossicità materna nel ratto e nel coniglio. Dopo somministrazione intraperitoneale di una dose elevata, baclofene ha determinato nei feti di ratto un ampliamento dell'arco vertebrale.

Baclofene non ha alcun effetto sulla fertilità nei ratti femmina. Non sono stati studiati i possibili effetti sulla fertilità nei ratti maschi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non mescolare questo medicinale con altre soluzioni per infusione o iniettabili, fatta eccezione di quelle menzionate nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità per i contenitori chiusi:

Baclofene SUN 10 mg/20 ml soluzione per infusione: 2 anni

Baclofene SUN 10 mg/5 ml soluzione per infusione: 2 anni

Il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura.

Periodo di validità dopo diluizione:

La stabilità chimica e fisica del prodotto in uso sono state dimostrate per 2 mesi a 37°C.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Baclofene SUN 10 mg/20 ml soluzione per infusione:

Fiala trasparente, incolore, in vetro di tipo I (Ph. Eur.) contenente 20 ml di soluzione per infusione.
Confezioni da 1 o 5 fiale.

Baclofene SUN 10 mg/5 ml soluzione per infusione:

Fiala trasparente, incolore, in vetro di tipo I (Ph. Eur.) contenente 5 ml di soluzione per infusione.
Confezioni da 1 o 5 fiale.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Eventuali quantitativi non utilizzati devono essere distrutti.

Se necessario, Baclofene SUN 10 mg/20 ml e 10 mg/5 ml soluzione per infusione possono essere diluiti in condizioni di asepsi esclusivamente con soluzioni iniettabili sterili di sodio cloruro (0,9% p/v = 9 mg/ml) prive di conservanti.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Paesi Bassi

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10 mg/20 ml soluzione per infusione, 1 fiala in vetro	AIC n. 039787039
10 mg/20 ml soluzione per infusione, 5 fiale in vetro	AIC n. 039787041
10 mg/5 ml soluzione per infusione, 1 fiala in vetro	AIC n. 039787054
10 mg/5 ml soluzione per infusione, 5 fiale in vetro	AIC n. 039787066

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08-10-2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO