

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Baclofene Piramal 0,05 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione in siringa preriempita
Baclofene Piramal 0,5 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione in siringa preriempita
Baclofene Piramal 1 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione in siringa preriempita
Baclofene Piramal 2 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione in siringa preriempita

Baclofene Piramal 0,5 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione
Baclofene Piramal 1 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione
Baclofene Piramal 2 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

<Baclofene Piramal 0,05 mg/ml>

Ogni ml contiene 0,05 mg (50 microgrammi) di baclofene.

Ogni siringa preriempita da 1 ml contiene 0,05 mg (50 microgrammi) di baclofene

<Baclofene Piramal 0,5 mg/ml>

Ogni ml contiene 0,5 mg (500 microgrammi) di baclofene.

Ogni siringa preriempita da 20 ml contiene 10 mg (10.000 microgrammi) di baclofene.

Ogni flaconcino da 20 ml contiene 10 mg (10.000 microgrammi) di baclofene.

<Baclofene Piramal 1 mg/ml>

Ogni ml contiene 1 mg (1.000 microgrammi) di baclofene.

Ogni siringa preriempita da 20 ml contiene 20 mg (20.000 microgrammi) di baclofene.

Ogni flaconcino da 20 ml contiene 20 mg (20.000 microgrammi) di baclofene.

<Baclofene Piramal 2 mg/ml>

Ogni ml contiene 2 mg (2.000 microgrammi) di baclofene.

Ogni siringa preriempita da 20 ml contiene 40 mg (40.000 microgrammi) di baclofene.

Ogni flaconcino da 20 ml contiene 40 mg (40.000 microgrammi) di baclofene.

Eccipiente con effetti noti:

1 ml contiene 3,54 mg di sodio, equivalenti a 0,154 mmol di Na⁺.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile/per infusione.

Soluzione limpida e incolore.

pH: 5,5 - 7,5

Osmolalità: 255 mOsm/kg - 320 mOsm/kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

Baclofene Piramal è indicato nei pazienti affetti da grave spasticità cronica dovuta a trauma, sclerosi multipla o altre patologie del midollo spinale che non rispondono a baclofene orale o ad altri medicinali antispastici somministrati per via orale e/o nei pazienti che manifestano effetti indesiderati

inaccettabili con le dosi orali efficaci. Baclofene Piramal è efficace nei pazienti affetti da grave spasticità cronica di origine cerebrale dovuta ad es. a paralisi cerebrale, trauma cerebrale o accidente cerebrovascolare.

Popolazione pediatrica

Baclofene Piramal è indicato nei pazienti di età compresa tra 4 e <18 anni affetti da grave spasticità cronica di origine spinale o cerebrale (associata a trauma, sclerosi multipla o altre patologie del midollo spinale) che non rispondono ai medicinali antispastici somministrati per via orale (baclofene orale incluso) e/o che manifestano effetti indesiderati inaccettabili con le dosi orali efficaci.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'efficacia di baclofene intratecale è stata dimostrata in studi clinici con una pompa certificata UE. Questo dispositivo è un sistema di somministrazione impiantabile dotato di un serbatoio ricaricabile che viene impiantato in sede sottocutanea, in genere nella parete addominale. Il dispositivo è connesso a un catetere intratecale che passa per via sottocutanea nello spazio subaracnoideo.

La somministrazione intratecale di Baclofene Piramal tramite un sistema di rilascio impiantabile deve essere effettuata esclusivamente da medici in possesso delle conoscenze e dell'esperienza necessarie. Le informazioni specifiche per l'impianto, la programmazione e/o la ricarica della pompa impiantabile vengono fornite dai costruttori della pompa e devono essere seguite scrupolosamente.

Baclofene Piramal 50 microgrammi/1 ml è destinato alla somministrazione in bolo singolo con dosi di prova (tramite catetere spinale o puntura lombare) e, per uso cronico, con una pompa impiantabile idonea alla somministrazione continua di Baclofene Piramal 500 microgrammi/ml, 1.000 microgrammi/ml o 2.000 microgrammi/ml nello spazio intratecale (pompe certificate UE). Per stabilire il regime posologico ottimale, ogni paziente viene sottoposto a una fase di screening iniziale con bolo intratecale, a cui fa seguito una titolazione della dose individuale molto accurata che precede la terapia di mantenimento.

Nelle fasi di prova, impianto e titolazione della dose per la somministrazione intratecale, i pazienti devono essere ricoverati in centri che dispongono dell'esperienza specifica necessaria, sotto l'attenta supervisione da parte di medici opportunamente qualificati. L'equipaggiamento per la terapia intensiva deve essere immediatamente disponibile qualora si verificassero eventi potenzialmente fatali o reazioni avverse gravi.

Devono essere utilizzate esclusivamente pompe costruite con materiali notoriamente compatibili con il prodotto e dotate di filtri antibatterici in linea.

Prima della somministrazione di Baclofene Piramal, lo spazio subaracnoideo dei pazienti con spasticità post-traumatica deve essere esplorato con un'ideale tecnica di diagnostica per immagini, secondo indicazione clinica. In presenza di segni radiologici di aracnoidite, il trattamento con Baclofene Piramal non deve essere iniziato.

Prima della somministrazione di Baclofene Piramal, controllare che la soluzione sia limpida e incolore. Utilizzare solo le soluzioni limpide, praticamente prive di particelle. In caso di evidente torbidità o alterazione del colore, la soluzione non deve essere utilizzata e va eliminata.

La soluzione che contiene è stabile, isotonica, apirogena e priva di antiossidanti e ha un pH di 5,5-7,5. Ogni siringa preriempita è esclusivamente monouso.

Ogni flaconcino è esclusivamente monouso.

Fase di screening negli adulti

Prima dell'impianto della pompa e prima di iniziare un'infusione cronica con baclofene, i pazienti devono dimostrare di rispondere a una dose intratecale di prova nella fase iniziale di prova. In genere viene somministrata una dose di prova in bolo tramite puntura lombare o catetere intratecale, per indurre una risposta. Prima dello screening, i pazienti devono essere privi di infezioni, perché la presenza di un'infezione sistemica può impedire una valutazione accurata della risposta.

La fase di prova iniziale deve essere effettuata esclusivamente con una soluzione a bassa concentrazione, contenente 50 microgrammi di baclofene in 1 ml.

La procedura di screening è la seguente. L'abituale dose iniziale di prova negli adulti è di 25 o 50 microgrammi, somministrati lentamente nello spazio intratecale tramite *barbotage* (alternando la somministrazione intratecale di baclofene e il prelievo di liquido cerebrospinale per ottenere una miscela idonea) per un periodo non inferiore a un minuto. Una risposta positiva consiste in una riduzione significativa del tono muscolare e/o della frequenza e/o gravità degli spasmi. A intervalli di almeno 24 ore, la dose può essere aumentata con incrementi di 25 microgrammi fino a una dose di prova massima di 100 microgrammi, se la risposta è inferiore a quella auspicata.

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

L'effetto di ogni singola dose intratecale si manifesta in genere entro mezz'ora o un'ora dopo la somministrazione. Il massimo effetto spasmolitico si manifesta circa 4 ore dopo la somministrazione e dura circa 4-8 ore. Il tempo di insorgenza dell'effetto, il picco d'azione e la durata dell'azione variano da paziente a paziente e dipendono dalla dose, dalla gravità dei sintomi e dal modo e dalla velocità di somministrazione.

La sensibilità al trattamento con baclofene intratecale varia ampiamente da paziente a paziente. In un adulto sono stati osservati segni di grave sovradosaggio (coma) dopo una singola dose di prova di 25 microgrammi.

I pazienti che non rispondono a una dose di prova di 100 microgrammi non devono ricevere dosi ancora maggiori e non devono essere sottoposti a trattamento con infusione intratecale continua.

Durante le fasi di screening, di titolazione della dose e di ricarica devono essere disponibili l'attrezzatura per la rianimazione e uno staff appositamente addestrato.

In questa fase, il monitoraggio della funzione respiratoria e cardiaca è essenziale, in particolare nei pazienti con patologia cardiopolmonare e debolezza dei muscoli respiratori o nei pazienti trattati con preparati analoghi delle benzodiazepine o oppiacei, perché sono maggiormente a rischio di depressione respiratoria.

Fase di screening nella popolazione pediatrica

La dose di prova iniziale per la puntura lombare nei pazienti di età compresa tra 4 e <18 anni è di 25 microgrammi, da somministrare lentamente nello spazio intratecale tramite *barbotage* in un periodo non inferiore a un minuto. Nei pazienti che non rispondono, la dose può essere aumentata con incrementi di 25 microgrammi/die ogni 24 ore. Nei pazienti pediatrici, la dose massima nella fase di screening non deve superare i 100 microgrammi/die.

Fase di titolazione della dose

Una volta stabilita la risposta del paziente a baclofene, si può passare all'infusione intratecale. Normalmente, baclofene viene somministrato tramite una pompa per infusione impiantata nei tessuti della parete toracica o addominale. La pompa deve essere impiantata esclusivamente in centri specializzati per ridurre al minimo i rischi nella fase perioperatoria.

Le infezioni possono aumentare il rischio di complicanze chirurgiche e rendere più difficile l'adattamento della dose.

È necessaria una titolazione molto attenta e personalizzata della dose, perché la risposta a una determinata dose può variare ampiamente da paziente a paziente.

Dopo l'impianto, se la durata d'azione della dose di prova è superiore a 12 ore, questa dose viene utilizzata come dose giornaliera iniziale. Se la durata d'azione della dose di prova è inferiore a 12 ore, la dose giornaliera iniziale corrisponde al doppio della dose di prova. La dose non deve essere aumentata nelle prime 24 ore. Dopo le prime 24 ore, la dose va modificata lentamente ogni giorno per ottenere l'effetto desiderato.

L'effetto antispastico di baclofene si manifesta 6-8 ore dopo l'inizio dell'infusione continua e raggiunge il massimo entro 24-48 ore.

Pazienti adulti con spasticità di origine spinale: dopo le prime 24 ore, nei pazienti adulti la dose giornaliera deve essere aumentata lentamente con incrementi del 10%-30% e solo una volta ogni 24 ore, fino a ottenere l'effetto clinico desiderato.

Pazienti adulti con spasticità di origine cerebrale: dopo le prime 24 ore, la dose giornaliera deve essere aumentata lentamente con incrementi del 5%-15% e solo una volta ogni 24 ore, fino a ottenere l'effetto clinico desiderato.

Se si usa una pompa programmabile, è opportuno modificare l'impostazione della dose solo una volta nell'arco di 24 ore. Per le pompe non programmabili dotate di un catetere che rilascia 1 ml di soluzione al giorno si raccomandano intervalli di 48 ore per poter valutare la risposta alla dose. Se un aumento significativo della dose giornaliera non consente di ottenere un maggiore effetto clinico, occorre controllare il funzionamento della pompa e la permeabilità del catetere.

Se la dose è stata aumentata in misura significativa senza un effetto clinico evidente, occorre esaminare il funzionamento della pompa e la pervietà del catetere.

Nella fase di prova e nella fase di titolazione dopo l'impianto, i pazienti devono essere strettamente monitorati all'interno di una struttura dotata dell'attrezzatura e del personale necessari. L'attrezzatura per la rianimazione deve essere immediatamente disponibile qualora si verificano una qualsiasi reazione potenzialmente fatale o effetti indesiderati molto gravi. Per limitare i rischi nella fase perioperatoria, la pompa deve essere impiantata esclusivamente presso strutture che dispongono di personale specializzato.

Terapia di mantenimento negli adulti

L'obiettivo clinico è mantenere il tono muscolare il più vicino possibile alla norma e ridurre al minimo la frequenza e gravità degli spasmi senza indurre effetti indesiderati intollerabili. Deve essere utilizzata la dose più bassa in grado di indurre una risposta adeguata. È auspicabile il mantenimento di una certa spasticità per evitare una sensazione di "paralisi" da parte del paziente. Inoltre, un certo grado di tono muscolare e spasmi occasionali possono favorire la funzione circolatoria ed eventualmente prevenire una trombosi venosa profonda.

Nei pazienti con spasticità di **origine spinale**, la dose di **mantenimento** per le infusioni continue a lungo termine di baclofene intratecale ammonta abitualmente a 300-800 microgrammi di baclofene al giorno. La dose giornaliera più bassa e quella più alta somministrata a singoli pazienti nella fase di titolazione è, rispettivamente, di 12 microgrammi e 2.003 microgrammi (studi USA). L'esperienza con dosi superiori a 1.000 microgrammi/die è limitata. Nei primi mesi di trattamento, la dose deve essere controllata e modificata con particolare frequenza.

Nei pazienti con spasticità di **origine cerebrale**, le dosi di **mantenimento** utilizzate nella terapia a lungo termine con infusioni intratecali continue di Baclofene Piramal sono comprese tra 22 e 1.400 microgrammi di baclofene al giorno, con dosi giornaliere medie di 276 microgrammi dopo un periodo di osservazione di 1 anno e 307 microgrammi dopo 2 anni. Nei bambini sotto i 12 anni sono in genere necessarie dosi inferiori (comprese tra 24 e 1.199 microgrammi/die; media: 274 microgrammi/die).

Terapia iniziale di mantenimento nella popolazione pediatrica

Nei bambini di età compresa tra 4 e <18 anni con spasticità di origine cerebrale e spinale, la dose di mantenimento iniziale per l'infusione continua a lungo termine di baclofene è compresa tra 25 e 200 microgrammi/die (dose mediana: 100 microgrammi/die). La dose totale giornaliera tende ad aumentare nel primo anno di terapia. Pertanto, la dose di mantenimento deve essere modificata in base alla risposta clinica individuale. L'esperienza con dosi superiori a 1.000 microgrammi/die è limitata.

Modo di somministrazione

Normalmente, baclofene viene somministrato tramite infusione continua immediatamente dopo l'impianto. Una volta stabilizzato il paziente per quanto riguarda la dose giornaliera e lo stato funzionale, e a condizione che la pompa lo consenta, può essere avviato un modo di somministrazione più complesso per ottimizzare il controllo della spasticità al suo variare circadiano. Per esempio, nei pazienti che hanno un aumento degli spasmi durante la notte può essere necessario aumentare la velocità oraria di infusione del 20%. Le modifiche della velocità di flusso devono essere programmate con due ore di anticipo rispetto al momento in cui si desidera ottenere l'effetto clinico.

A causa della ridotta responsività o della progressione della malattia, nella maggior parte dei pazienti sono necessari aumenti graduali della dose per mantenere una risposta adeguata nel corso della terapia cronica. Nei pazienti con spasticità di origine spinale, la dose giornaliera può essere aumentata gradualmente del 10-30% per mantenere un adeguato controllo dei sintomi. Se la spasticità è di origine cerebrale, qualsiasi aumento della dose deve essere limitato al 20% (intervallo: 5-20%). In entrambi i casi, la dose giornaliera può anche essere ridotta del 10-20% se il paziente manifesta effetti indesiderati.

Qualora fosse improvvisamente necessario un aumento significativo della dose, è verosimile una complicanza a carico del catetere (piega, rottura o dislocazione) o un malfunzionamento della pompa.

Per prevenire una debolezza eccessiva, la dose di baclofene deve essere modificata con cautela quando la spasticità è necessaria per mantenere la funzione.

Il 5% circa dei pazienti sottoposti a trattamento a lungo termine diventa resistente all'aumento della dose. Ciò può essere dovuto al fallimento della terapia. Non vi è esperienza sufficiente per formulare una qualsiasi raccomandazione sulla gestione del fallimento della terapia. Tuttavia, questo fenomeno è stato occasionalmente affrontato negli ospedali tramite sospensione temporanea della terapia, con riduzione graduale fino alla sospensione di baclofene intratecale nell'arco di 2-4 settimane e passaggio a metodi alternativi per il trattamento della spasticità. Trascorso questo periodo, la sensibilità a baclofene intratecale può essere ripristinata e il trattamento deve essere ripreso con la dose iniziale in infusione continua, seguita da una fase di titolazione per evitare il sovradosaggio. Questa procedura deve nuovamente essere effettuata in condizioni di degenza ospedaliera. Procedere con cautela in caso di passaggio da baclofene alla morfina e viceversa (vedere paragrafo 4.5).

Durante l'intero periodo di trattamento sono opportuni controlli regolari dell'effetto terapeutico e delle reazioni avverse a Baclofene Piramal. Questi controlli possono essere più frequenti nella fase di titolazione della terapia che nella fase cronica di mantenimento. Il funzionamento del sistema di infusione deve essere controllato a intervalli regolari. Un'infezione locale o un malfunzionamento del catetere possono interrompere il rilascio intratecale di baclofene, con conseguenze potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.4).

Interruzione del trattamento

Tranne che in situazioni di emergenza dovute a un sovradosaggio, il trattamento con baclofene deve sempre essere interrotto gradualmente, con riduzioni successive della dose. La somministrazione di baclofene non deve essere interrotta improvvisamente (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

Sintomi di astinenza

L'interruzione improvvisa della somministrazione intratecale di baclofene può avere conseguenze come febbre alta, alterazioni dello stato mentale, aumento della spasticità come effetto *rebound* e rigidità muscolare, indipendentemente dalla causa dell'interruzione, in casi rari fino alla comparsa di convulsioni/stato epilettico, rabdomiolisi, scompenso multiorgano e decesso (vedere paragrafo 4.4).

I sintomi da sospensione possono essere scambiati per sintomi da avvelenamento e richiedono anch'essi il ricovero del paziente.

Terapia in caso di sintomi di astinenza

Una diagnosi tempestiva corretta e il trattamento in un reparto di emergenza o terapia intensiva sono importanti per prevenire gli effetti a carico del sistema nervoso centrale e sistemici, potenzialmente fatali, della sospensione di baclofene intratecale (vedere paragrafo 4.4).

Categorie particolari di pazienti

Nei pazienti con ridotta circolazione liquorale dovuta, ad esempio, a un blocco causato da infiammazione o trauma, il rilascio ritardato di baclofene può ridurre l'effetto antispastico e indurre reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi su pazienti con compromissione epatica trattati con baclofene. Non si consiglia alcun adattamento posologico, perché il fegato non svolge un ruolo significativo nel metabolismo di baclofene somministrato per via intratecale. Pertanto, non si attendono ripercussioni sull'esposizione sistemica a baclofene in caso di compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Danno renale

Non sono stati condotti studi su pazienti con danno renale trattati con baclofene. Nei pazienti con compromissione della funzione renale può essere necessario ridurre la dose in base alle condizioni cliniche e al livello di riduzione della funzione renale (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di baclofene nel trattamento della spasticità grave di origine cerebrale o spinale nei bambini di età inferiore ai 4 anni non sono state stabilite. L'impianto della pompa richiede determinate dimensioni corporee. L'uso di baclofene intratecale nella popolazione pediatrica deve essere prescritto esclusivamente da specialisti con le conoscenze e l'esperienza necessarie. L'esperienza nei bambini di età inferiore ai 4 anni è limitata.

Pazienti anziani

Nell'ambito degli studi clinici, alcuni pazienti di età superiore ai 65 anni sono stati trattati con baclofene senza che si manifestassero problemi specifici. Tuttavia, l'esperienza con baclofene in compresse indica che le reazioni avverse possono essere più frequenti in questa categoria di pazienti. I pazienti anziani devono quindi essere strettamente monitorati in merito alla comparsa di reazioni avverse.

Somministrazione: istruzioni specifiche

Baclofene Piramal 500 microgrammi/ml, 1.000 microgrammi/ml e 2.000 microgrammi/ml è destinato all'uso con pompe per infusione. La concentrazione da utilizzare dipende dalla dose necessaria e dalle dimensioni del serbatoio della pompa.

Si rimanda al manuale del produttore, che contiene tutte le raccomandazioni specifiche.

La concentrazione necessaria di baclofene per il riempimento della pompa dipende dalla dose giornaliera totale e dalla velocità di rilascio della pompa. Se sono necessarie concentrazioni di baclofene diverse da 50 microgrammi/ml, 500 microgrammi/ml, 1.000 microgrammi/ml o 2.000 microgrammi/ml, la soluzione di Baclofene Piramal nel flaconcino può essere diluita a una concentrazione minore; la diluizione deve essere effettuata in asepsi con soluzione iniettabile di cloruro di sodio sterile e priva di conservanti. Devono essere rispettate le istruzioni del produttore della pompa. Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Epilessia resistente alla terapia.

Questo medicinale non deve essere somministrato per vie diverse dalla via intratecale. Baclofene Piramal non deve essere somministrato per via endovenosa, intramuscolare, sottocutanea o epidurale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Baclofene può essere somministrato solo con particolare cautela nei pazienti con:

- circolazione liquorale compromessa a causa di ostacoli al passaggio,
- epilessia o altre malattie convulsive cerebrali,
- sintomi di paralisi bulbare o paralisi parziale della muscolatura respiratoria,
- stati confusionali acuti o cronici,
- stati psicotici, schizofrenia o malattia di Parkinson,
- anamnesi di disreflessia del sistema nervoso autonomo,
- insufficienza cerebrovascolare e respiratoria,
- ipertonia preesistente dello sfintere vescicale,
- compromissione della funzione renale,
- ulcera peptica,
- grave disfunzione epatica.

Nei pazienti con spasticità dovuta a trauma cranico, si raccomanda di non procedere alla terapia intratecale a lungo termine con baclofene fino alla stabilizzazione dei sintomi di spasticità (cioè almeno un anno dopo il trauma).

Le fasi di prova, impianto e titolazione della dose del trattamento intratecale devono essere condotte in ospedale sotto la stretta supervisione da parte di medici opportunamente qualificati in centri dotati di esperienza specifica, per garantire il monitoraggio continuo del paziente.

A causa del rischio di eventi potenzialmente fatali o reazioni avverse gravi deve essere immediatamente disponibile l'attrezzatura idonea per la terapia intensiva. Prima dell'inizio del trattamento devono essere adottate idonee misure precauzionali.

Dopo la ricarica della pompa, il paziente deve essere sorvegliato per 24 ore. In queste ore, un medico deve essere rapidamente disponibile.

L'interruzione improvvisa della somministrazione intratecale di baclofene può avere conseguenze come febbre alta, alterazioni dello stato mentale, aumento della spasticità come effetto *rebound* e rigidità muscolare, indipendentemente dalla causa dell'interruzione, in casi rari fino alla comparsa di convulsioni/stato epilettico, rabdomiolisi, scompenso multiorgano e decesso.

Per prevenire un'interruzione improvvisa della somministrazione intratecale di baclofene è richiesta particolare attenzione alla programmazione corretta e al monitoraggio del sistema di infusione, ai tempi e alle procedure di ricarica della pompa e ai segnali d'allarme della pompa stessa. I pazienti e coloro che li assistono devono essere istruiti sulla necessità di rispettare i tempi previsti per la ricarica e sui sintomi precoci legati alla sospensione di baclofene. Particolare attenzione è richiesta nei pazienti notoriamente a rischio (ad es. pazienti con lesioni del midollo spinale all'altezza della sesta vertebra toracica o superiore, pazienti che hanno difficoltà a farsi capire o pazienti con anamnesi di sintomi di astinenza dopo l'interruzione della somministrazione orale o intratecale di baclofene).

I produttori dei sistemi per infusione forniscono istruzioni specifiche per la programmazione e la ricarica delle pompe e tali istruzioni devono essere seguite scrupolosamente. L'esperienza con l'infusione intratecale continua di baclofene è limitata a un particolare modello di pompa. Non vi è esperienza confermata con altri sistemi di pompe impiantabili.

I pre-requisiti per il trattamento con baclofene intratecale comprendono la capacità di tollerare e rispondere alla singola iniezione intratecale di una dose massima di 100 microgrammi di baclofene

sotto forma di iniezione in bolo di una soluzione intratecale contenente 50 microgrammi di baclofene in 1 ml.

Prima dell'inizio del trattamento con baclofene, eventuali trattamenti non soddisfacenti con altri antispastici devono essere progressivamente terminati.

Assistenza medica

Il sistema di infusione non deve essere impiantato prima che sia stata sufficientemente determinata la reazione del paziente alla singola iniezione intratecale di baclofene 50 microgrammi/1 ml. La prima somministrazione intratecale, l'impianto del sistema di infusione e la prima infusione e titolazione della dose di baclofene sono associate a rischi quali soppressione del SNC, collasso cardiovascolare e insufficienza respiratoria. Queste procedure devono quindi essere effettuate in condizioni di degenza ospedaliera con disponibilità del servizio di terapia intensiva e le istruzioni per la dose devono essere rispettate. In caso di sintomi potenzialmente fatali devono essere disponibili le attrezzature e il supporto necessari per un'immediata rianimazione. Il medico curante deve disporre di esperienza specifica nella somministrazione intratecale e nell'uso dei relativi sistemi per infusione.

Monitoraggio dei pazienti

Dopo l'impianto chirurgico della pompa e, in particolare, nella fase iniziale di attività della pompa e in occasione delle modifiche apportate alla concentrazione di baclofene o alla velocità di infusione, il paziente deve essere strettamente monitorato fino a che le sue condizioni non siano stabili. Il medico curante, il paziente, lo staff ospedaliero e le altre persone che assistono il paziente devono essere opportunamente informate dei rischi di questo metodo di trattamento. In particolare devono essere noti i sintomi del sovradosaggio o della sospensione improvvisa, le misure da adottare in questi casi e la manutenzione della pompa e della sede di impianto.

Massa infiammatoria intorno alla punta del catetere impiantato

Sono stati segnalati casi di massa infiammatoria intorno alla punta del catetere impiantato, che possono determinare una grave compromissione neurologica. Tuttavia, una relazione causale con baclofene intratecale non è stata dimostrata. I sintomi più frequenti associati alla massa infiammatoria sono: 1) ridotta risposta terapeutica (peggioramento della spasticità, ritorno alla spasticità dopo un buon controllo iniziale, sintomi di astinenza, scarsa risposta agli aumenti della dose o aumenti frequenti o marcati della dose), 2) dolore, 3) deficit /disfunzione neurologica. I medici devono monitorare con attenzione i pazienti sottoposti a terapia intraspinale in merito a qualsiasi nuovo segno o sintomo neurologico, in particolare quando si utilizzano farmaci o miscele contenenti oppioidi. Nei pazienti con nuovi segni o sintomi neurologici indicativi di una massa infiammatoria deve essere considerata una consulenza neurochirurgica, perché molti sintomi della massa infiammatoria non sono dissimili dai sintomi manifestati dai pazienti con grave spasticità a causa della propria malattia. In alcuni casi può essere opportuna la diagnostica per immagini per confermare o escludere la diagnosi di massa infiammatoria.

Impianto della pompa

Prima dell'impianto della pompa i pazienti non devono avere infezioni, perché le infezioni aumentano il rischio di complicanze chirurgiche. Inoltre, un'infezione sistemica può rendere più difficile l'aggiustamento della dose.

Ricarica del serbatoio della pompa

Il serbatoio della pompa deve essere ricaricato da medici appositamente addestrati secondo le istruzioni fornite dal produttore della pompa. Gli intervalli di ricarica devono essere calcolati con attenzione per evitare lo svuotamento del serbatoio e una conseguente recidiva della spasticità grave (vedere paragrafo Fenomeni da sospensione).

La ricarica deve essere effettuata in asepsi per prevenire la contaminazione da parte di microrganismi e le infezioni. Ogni ricarica e ogni manipolazione del serbatoio della pompa devono essere seguite da una fase di osservazione adeguata alla situazione clinica. Estrema cautela è indicata durante la ricarica di una pompa impiantabile dotata di porta d'accesso con accesso diretto al catetere intratecale. L'iniezione diretta nel catetere attraverso la porta d'accesso può determinare un sovradosaggio potenzialmente fatale.

Altre note sull'adattamento della dose

Occasionalmente è necessario un determinato livello di spasticità per il mantenimento della postura, dell'equilibrio e di altre funzioni. Per evitare un'eccessiva debolezza e prevenire le cadute, in questi casi baclofene deve essere somministrato con cautela. Un certo livello di tono muscolare e spasmi occasionali possono essere necessari anche per favorire la funzione circolatoria e prevenire la trombosi venosa profonda.

Fenomeni da sospensione

La sospensione improvvisa della somministrazione di baclofene, indipendentemente dalla causa, può manifestarsi con aumento della spasticità come effetto *rebound*, prurito, parestesia (formicolio o bruciore) e ipotensione. Possono derivarne conseguenze come stato di iperattività con spasmi rapidi e incontrollati, temperatura corporea elevata e sintomi simili a quelli della sindrome neurolettica maligna, come alterazioni dello stato mentale e rigidità muscolare. In casi rari, questi sintomi sono progrediti verso convulsioni/stato epilettico, degradazione muscolare (rabbdomiolisi), disturbi della coagulazione (coagulopatia), scompenso multiorgano e decesso.

Tutti i pazienti sottoposti a terapia con baclofene intratecale sono potenzialmente a rischio di sospensione improvvisa. Per questo, i pazienti e coloro che li assistono devono essere informati della necessità di rispettare i tempi stabiliti per la ricarica della pompa e istruiti in merito ai segni e sintomi della sospensione di baclofene, con particolare riguardo a quelli che si manifestano in fase precoce.

I sintomi precoci da sospensione di baclofene comprendono recidiva della spasticità presente in origine, prurito, bassa pressione sanguigna e parestesia. Alcuni segni clinici della sindrome da sospensione avanzata ricordano quelli di una disreflessia autonoma, infezione o sepsi, ipertermia maligna, sindrome neurolettica maligna o altre condizioni che accompagnano uno stato ipermetabolico o una marcata rabbdomiolisi.

Gli altri sintomi possibili di una sospensione improvvisa comprendono allucinazioni, stati psicotici, maniacali o paranoici, cefalea grave e insonnia. Una crisi autonoma con insufficienza cardiaca è stata osservata in un paziente con una sindrome simile alla sindrome della persona rigida.

Nella maggior parte dei casi, i sintomi di astinenza si sono manifestati entro poche ore o giorni dopo l'interruzione della somministrazione intratecale. Cause comuni di interruzione improvvisa della somministrazione intratecale sono il malfunzionamento del catetere (in particolare problemi con il raccordo), un basso volume nel serbatoio della pompa o l'esaurimento della batteria. Per prevenire un'interruzione improvvisa della somministrazione intratecale di baclofene è richiesta particolare attenzione alla programmazione e al monitoraggio del sistema di infusione, ai tempi e alle procedure di ricarica della pompa e ai segnali d'allarme della pompa stessa.

Terapia dei sintomi da interruzione/astinenza

Una tempestiva e corretta conferma della diagnosi e il trattamento in un reparto di emergenza o terapia intensiva sono importanti per prevenire gli effetti a carico del sistema nervoso centrale e sistemici, potenzialmente fatali, della sospensione di baclofene. Il trattamento raccomandato è la ripresa della somministrazione di baclofene con una dose uguale o approssimativamente uguale a quella somministrata prima dell'interruzione del rilascio di baclofene. Tuttavia, se la somministrazione di baclofene può essere ripresa solo con ritardo, un trattamento con GABA-agonisti come baclofene orale o enterale o con benzodiazepine orali, enterali o endovenose è in grado di prevenire le conseguenze potenzialmente fatali. Non vi è comunque garanzia che la sola somministrazione di baclofene orale o enterale sia sufficiente per prevenire la progressione dei sintomi da sospensione di baclofene.

Danno renale

Dopo somministrazione orale di baclofene sono stati segnalati esiti neurologici gravi in pazienti con danno renale. Deve quindi essere usata cautela quando si somministra baclofene intratecale a pazienti con danno renale.

Pazienti anziani >65 anni

I pazienti anziani possono essere più sensibili agli effetti indesiderati di baclofene **orale** nella fase di titolazione e ciò può essere valido anche per baclofene intratecale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose massima giornaliera, cioè è praticamente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Vi è poca esperienza con l'uso di baclofene intratecale in combinazione con medicinali sistemici che consenta di prevedere interazioni farmacologiche specifiche, ma si ipotizza che la bassa esposizione sistemica a baclofene osservata dopo somministrazione intratecale possa ridurre il rischio di interazioni farmacocinetiche (vedere paragrafo 5.2).

Quando possibile, qualsiasi trattamento antispastico orale concomitante deve essere interrotto per prevenire un possibile sovradosaggio o interazioni indesiderate, preferibilmente prima di iniziare l'infusione di baclofene e sotto stretta supervisione medica. Tuttavia, deve essere evitata un'interruzione o sospensione improvvisa del trattamento antispastico concomitante durante il trattamento cronico con baclofene.

Alcol e altre sostanze con azione sul SNC

La somministrazione concomitante di baclofene con altri medicinali che sopprimono le funzioni del sistema nervoso centrale (ad es. analgesici, neurolettici, barbiturici, benzodiazepine, ansiolitici) può potenziare l'effetto di baclofene. In particolare deve essere evitata l'assunzione concomitante di alcol, perché le interazioni con l'alcol sono imprevedibili.

Antidepressivi triciclici

Quando assunti in combinazione con baclofene compresse, alcuni medicinali specifici per il trattamento della depressione (antidepressivi triciclici) possono potenziarne l'effetto e quindi determinare un considerevole rilassamento muscolare. Pertanto, una tale interazione durante la somministrazione concomitante di baclofene con antidepressivi triciclici non può essere esclusa.

Antipertensivi

Poiché l'uso concomitante di baclofene orale con medicinali antipertensivi può potenziare il calo pressorio, può essere necessario il monitoraggio della pressione arteriosa. Se necessario, la dose del trattamento antipertensivo deve essere ridotta.

Levodopa/inibitori della dopa decarbossilasi

L'uso concomitante di baclofene orale e levodopa/inibitori della dopa decarbossilasi ha aumentato il rischio di eventi avversi come allucinazioni visive, stato confusionale, cefalea e nausea. È stato segnalato anche un peggioramento dei sintomi del parkinsonismo. Pertanto deve essere usata cautela quando baclofene intratecale viene somministrato a pazienti trattati con levodopa/ inibitori della dopa decarbossilasi.

Morfina

L'uso combinato di morfina con baclofene intratecale ha determinato ipotensione in un paziente. In questi casi, anche la comparsa di disturbi respiratori o disturbi a carico del SNC non può essere esclusa. Pertanto, questo rischio aumentato deve essere tenuto presente durante la somministrazione concomitante di oppiacei o benzodiazepine.

Anestetici

L'uso concomitante di baclofene intratecale e anestetici generali (ad es. fentanil, propofol) può aumentare il rischio di disturbi cardiaci e convulsioni. Occorre quindi usare cautela quando si somministrano anestetici a pazienti trattati con baclofene intratecale.

Non sono finora disponibili informazioni sulla somministrazione concomitante di baclofene con altri medicinali somministrati per via intratecale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di baclofene intratecale in donne in gravidanza sono in numero limitato. Dopo somministrazione intratecale, piccole quantità di baclofene sono riscontrabili nel plasma materno (vedere paragrafo 5.2). Baclofene attraversa la placenta e ha mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Baclofene non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che il beneficio atteso per la donna non superi i possibili rischi per il bambino.

Allattamento

Baclofene è escreto nel latte materno, ma non ci si attendono livelli clinicamente rilevanti a causa della bassa concentrazione plasmatica di baclofene nelle donne trattate con baclofene intratecale. Baclofene Piramal può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Gli studi sugli animali hanno mostrato che è improbabile un effetto avverso di baclofene intratecale sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

La capacità di guidare veicoli o di usare macchinari può essere notevolmente compromessa durante il trattamento con baclofene intratecale. Il consumo di alcol aumenta ulteriormente tale effetto.

In alcuni pazienti trattati con baclofene intratecale sono stati osservati effetti di depressione del sistema nervoso centrale (SNC) come sonnolenza e sedazione. Altri eventi osservati includono atassia, allucinazioni, diplopia e sintomi di astinenza.

Nei pazienti trattati con baclofene intratecale, la capacità di guidare o usare macchinari complessi deve essere valutata regolarmente dal medico curante.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di frequenza secondo 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 ($< 1/10.000$).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune:	Riduzione dell'appetito.
Non comune:	Disidratazione.
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Depressione, stato confusionale, disorientamento, agitazione, ansietà.
Non comune:	Idee suicide, tentato suicidio, paranoia, allucinazioni, disforia, umore euforico.
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Sonnolenza.
Comune:	Convulsioni, letargia, disartria, cefalea, parestesia, insonnia, sedazione, capogiro. Convulsioni e cefalea si manifestano più frequentemente nei pazienti con spasticità cerebrale.
Non comune:	Atassia, ipotermia, disfagia, compromissione della memoria, nistagmo.
Patologie dell'occhio	
Comune:	Disturbi dell'accomodazione con offuscamento della vista 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, bradipnea.
Patologie gastrointestinali	
Comune:	Vomito, stipsi, diarrea, nausea, bocca secca, ipersecrezione salivare. Nausea e vomito si manifestano più frequentemente nei pazienti con spasticità cerebrale.
Non comune:	Ileo, ipogeusia.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	Orticaria, prurito.
Non comune:	Alopecia, iperidrosi.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Ipotonia.
Comune:	Ipertonia, astenia.
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Ritenzione urinaria, incontinenza urinaria. La ritenzione urinaria si manifesta più frequentemente nei pazienti con spasticità cerebrale.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune:	Disfunzione sessuale.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune:	Edema periferico, edema facciale, dolore, ipertensione, brividi.
Raro:	Sintomi di astinenza potenzialmente fatali dovuti a mancato rilascio del farmaco.

Non sempre è possibile stabilire una relazione causale attendibile tra gli eventi avversi osservati e la somministrazione di baclofene intratecale, perché alcuni eventi avversi possono anche essere sintomi della malattia sottostante in trattamento. Gli eventi avversi particolarmente frequenti come capogiro, sensazione di stordimento, sonnolenza, cefalea, nausea, calo della pressione arteriosa e debolezza muscolare sono in genere dovuti al trattamento.

Convulsioni, cefalea, nausea, vomito e ritenzione urinaria si manifestano più spesso nei pazienti con spasticità di origine cerebrale che nei pazienti con spasticità di origine spinale.

Cisti ovariche sono state diagnosticate per palpazione nel 5% circa delle pazienti con sclerosi multipla trattate con baclofene orale per un massimo di un anno. Nella maggior parte dei casi, queste cisti sono regredite spontaneamente mentre le pazienti continuavano a ricevere il medicinale. È noto che le cisti ovariche compaiono spontaneamente in una determinata percentuale della popolazione femminile sana.

Eventi avversi dovuti al sistema di infusione

Possono comprendere massa infiammatoria intorno alla punta del catetere, dislocazione/piega/rottura (lacerazione) del catetere con possibili complicanze, infezione della sede d'impianto, meningite, setticemia, sieroma ed ematoma della tasca della pompa con rischio di infiammazione, mancata funzione della pompa e perdita di liquor, perforazione cutanea dopo un lungo periodo di tempo e sovradosaggio o sottodosaggio dovuto a manipolazione scorretta; in alcuni casi, una relazione causale con baclofene non può essere esclusa (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Ai primi segni di sovradosaggio con baclofene intratecale, i pazienti in trattamento ambulatoriale devono essere ricoverati in ospedale.

I pazienti devono essere strettamente monitorati in merito a qualsiasi segno e sintomo di sovradosaggio per l'intera durata del trattamento, in particolare nella fase iniziale di prova e nella fase di titolazione, ma anche in caso di ripresa della somministrazione di baclofene dopo un'interruzione della terapia.

I segni di sovradosaggio possono manifestarsi improvvisamente o in modo insidioso.

Si può avere sovradosaggio, ad esempio, in seguito a un rilascio accidentale del contenuto del catetere durante il controllo della pervietà o del posizionamento del catetere stesso. Altre cause possibili sono errori di programmazione, aumenti estremamente rapidi della dose, somministrazione orale concomitante di baclofene o malfunzionamento della pompa.

In un caso, un paziente adulto ha manifestato segni di grave sovradosaggio (coma) dopo l'iniezione di una singola dose di 25 microgrammi di baclofene intratecale.

Sintomi di sovradosaggio: eccessiva ipotonia muscolare, sensazione di stordimento, capogiro, sonnolenza, sedazione, convulsioni, perdita di coscienza, ipotermia, salivazione eccessiva, nausea e vomito.

Depressione respiratoria, apnea e coma possono comparire in caso di sovradosaggio marcato. Le convulsioni possono comparire con l'aumento della dose o, più comunemente, nella fase di recupero dopo un sovradosaggio.

Trattamento

Non esiste alcun antidoto specifico per il trattamento del sovradosaggio di baclofene. In generale devono essere adottate le misure seguenti:

- La soluzione intratecale residua di baclofene deve essere rimossa al più presto dalla pompa.
- Se necessario, i pazienti con depressione respiratoria devono essere intubati fino a quando il baclofene non sia stato eliminato.
- Se la puntura lombare non è controindicata, nella fase precoce dell'intossicazione possono essere prelevati 30-40 ml di liquido cerebrospinale per ridurre la concentrazione di baclofene.
- Mantenimento della funzione cardiovascolare.
- In caso di spasmi, somministrare con attenzione diazepam per via endovenosa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sistema muscoloscheletrico; miorilassanti, agenti ad azione centrale; altri agenti ad azione centrale

Codice ATC: M03BX01

Meccanismo d'azione

L'esatto meccanismo d'azione di baclofene come miorilassante e medicinale antispastico non è del tutto chiarito. Baclofene inibisce la trasmissione dei riflessi monosinaptici e polisinaptici nel midollo spinale tramite la stimolazione dei recettori GABA_B. Baclofene è un analogo chimico del neurotrasmettitore inibitorio acido gamma-aminobutirrico (*gamma-aminobutyric acid*, GABA).

La trasmissione neuromuscolare non è alterata da baclofene. Baclofene esercita un effetto antinocicettivo. Nelle malattie neurologiche associate a spasmi dei muscoli scheletrici, gli effetti clinici di baclofene si presentano sotto forma di un effetto positivo sulla contrazione muscolare riflessa e di sollievo marcato da spasmi dolorosi, automatismo e clonie. Baclofene migliora la mobilità del paziente, gli conferisce maggiore autonomia e facilita la fisioterapia. Sia nell'uomo che negli animali,

baclofene ha un'azione depressiva generale sul sistema nervoso centrale e pertanto causa sedazione, sonnolenza e depressione respiratoria e cardiovascolare.

Bolo intratecale

L'azione inizia in genere mezz'ora o un'ora dopo il bolo intratecale. Il picco dell'effetto spasmolitico si osserva circa 4 ore dopo la somministrazione e l'effetto può durare da 4 a 8 ore. L'esordio, il picco di risposta e la durata d'azione possono variare nei singoli pazienti a seconda della dose e della gravità dei sintomi.

Infusione continua

L'azione antispastica di baclofene intratecale inizia 6-8 ore dopo l'inizio dell'infusione continua. La massima attività si osserva dopo 24-48 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I dati farmacocinetici di baclofene intratecale devono essere interpretati alla luce della lenta circolazione del liquido cerebrospinale.

Assorbimento

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

Introdotta direttamente nello spazio intratecale, baclofene raggiunge concentrazioni efficaci nel liquido cerebrospinale, con concentrazioni plasmatiche almeno 100 volte inferiori rispetto a quelle che si osservano dopo somministrazione orale.

Distribuzione

Dopo una singola iniezione in bolo/infusione rapida intratecale, il volume di distribuzione calcolato a partire dalla concentrazione nel liquido cerebrospinale è compreso tra 22 e 157 ml. La media di circa 75 ml corrisponde approssimativamente al volume del liquido cerebrospinale umano e indica che baclofene si distribuisce prevalentemente all'interno di esso.

Con dosi giornaliere comprese tra 50 e 1.200 microgrammi somministrate tramite infusione continua intratecale si ottengono concentrazioni di baclofene allo stato stazionario nel liquido cerebrospinale lombare comprese tra 130 e 1.240 nanogrammi/ml entro 1-2 giorni.

Durante l'infusione intratecale continua di dosi giornaliere comprese tra 95 e 190 microgrammi, una volta raggiunto lo stato stazionario si instaura un gradiente di concentrazione di baclofene compreso tra 1,8 : 1 e 8,7 : 1 (media = 4 : 1) tra il liquido cerebrospinale lombare e il liquido cerebrospinale delle cisterne subaracnoidee. Questo aspetto è di rilevanza clinica, perché la spasticità delle estremità inferiori può essere trattata efficacemente senza coinvolgimento significativo delle estremità superiori, con meno effetti avversi a carico del sistema nervoso centrale dovuti all'azione del medicinale sui centri cerebrali.

Le concentrazioni plasmatiche di baclofene durante l'infusione intratecale di dosi di impiego clinico di baclofene sono inferiori a 5 nanogrammi/ml (≤ 10 nanogrammi/ml nei bambini) e quindi inferiori ai limiti quantificabili. Durante l'infusione intratecale, le concentrazioni plasmatiche non superano i 5 ng/ml, a conferma del lento passaggio di baclofene attraverso la barriera ematoencefalica.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione dal liquido cerebrospinale dopo somministrazione di una singola iniezione in bolo/infusione rapida intratecale di 50-135 microgrammi di baclofene è compresa tra 1 e 5 ore. Sia dopo una singola iniezione in bolo, sia dopo infusione continua nello spazio subaracnoideo midollare tramite pompa impiantabile, la clearance media dal liquido cerebrospinale è di circa 30 ml/ora (equivalente alla velocità fisiologica di *turnover* del liquido cerebrospinale).

Pertanto, baclofene infuso in 24 ore viene eliminato pressoché completamente con il liquido cerebrospinale nello stesso arco di tempo. Baclofene sistemico è eliminato pressoché completamente per via renale in forma inalterata. Un metabolita (acido beta-(p-clorofenil)-gamma-idrossibutirrico)

prodotto in piccola quantità nel fegato tramite deaminazione ossidativa è inattivo. Gli studi suggeriscono che baclofene non viene metabolizzato nel liquido cerebrospinale. In base ai dati attualmente disponibili, altre vie di eliminazione non sono considerate significative.

Dagli studi sugli animali è evidente che il principio attivo si accumula nel liquido cerebrospinale dopo la somministrazione di dosi elevate. La rilevanza di questo dato nell'uomo e le eventuali conseguenze non sono state studiate.

Pazienti anziani

Non sono disponibili dati farmacocinetici nei pazienti anziani dopo somministrazione di baclofene intratecale. Quando si somministra una singola dose orale, i dati suggeriscono che nei pazienti anziani l'eliminazione è più lenta, ma che l'esposizione sistemica a baclofene è simile a quella dei giovani adulti. Tuttavia, l'estrapolazione di questi risultati al trattamento multidose non indica differenze farmacocinetiche significative tra giovani adulti e pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

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

Compromissione epatica

Non sono disponibili dati farmacocinetici nei pazienti con compromissione epatica dopo somministrazione di baclofene. Tuttavia, poiché il fegato non svolge un ruolo significativo nel metabolismo di baclofene, è improbabile che la sua farmacocinetica sia alterata in misura clinicamente significativa nei pazienti con compromissione epatica.

Danno renale

Non sono disponibili dati farmacocinetici nei pazienti con danno renale dopo somministrazione di baclofene. Poiché baclofene è eliminato soprattutto per via renale in forma immodificata, non può essere escluso un accumulo del principio attivo immodificato nei pazienti con compromissione renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tollerabilità locale

Gli esami istologici in studi condotti con infusione intratecale continua di baclofene nel ratto (2-4 settimane) e nel cane (2-4 mesi) non hanno evidenziato segni di reazione o infiammazione locale dovuta a baclofene.

Dopo 3 mesi di infusione intratecale nella pecora è stata osservata una lieve massa infiammatoria all'esame istopatologico, in assenza di riscontri clinici.

Genotossicità e potenziale cancerogeno

Le analisi di genotossicità *in vivo* e *in vitro* non hanno evidenziato alcun effetto mutageno.

Uno studio di 2 anni condotto nel ratto (via orale) ha mostrato che baclofene non è cancerogeno. In questo studio è stato evidenziato un aumento dose-dipendente dell'incidenza di cisti ovariche e un aumento meno marcato dell'incidenza di ipertrofia e/o emorragia delle ghiandole surrenali. La rilevanza clinica di questi dati è ancora sconosciuta.

Tossicità della riproduzione

Baclofene non ha avuto alcun effetto sulla fertilità nei ratti femmina. Possibili effetti sulla fertilità maschile non sono stati studiati. Baclofene non è teratogeno nel topo, nel ratto e nel coniglio a dosi almeno 125 volte superiori rispetto alla massima dose intratecale espressa in mg/kg. Baclofene somministrato per via orale ha aumentato l'incidenza di onfalocelo (ernia ventrale) nei feti di ratto dopo somministrazione di dosi 500 volte superiori rispetto alla massima dose intratecale espressa in mg/kg. Questa anomalia non è stata osservata nel topo o nel coniglio.

Baclofene orale ha ritardato la crescita fetale (ossificazione) a dosi responsabili anche di tossicità materna nel ratto e nel coniglio. Baclofene ha determinato un ampliamento dell'arco vertebrale nei feti di ratto a una dose intraperitoneale elevata.

Sulla base degli studi condotti per via orale nel ratto, è improbabile che baclofene intratecale abbia effetti avversi sullo sviluppo prenatale e postnatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Il glucosio è incompatibile con baclofene, perché tra le due sostanze avviene una reazione chimica. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo la prima apertura il prodotto deve essere usato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringhe preriempite trasparenti, incolori, in vetro tipo I (Ph. Eur.). I tappi sono in gomma alobutilica. Ogni siringa è confezionata in un vassoio di plastica (confezionamento intermedio).

Flaconcini trasparenti, incolori, in vetro tipo I (Ph. Eur.). I tappi sono in gomma alobutilica.

Confezioni

<Baclofene Piramal 0,05 mg/ml> 1 siringa preriempita da 1 ml.

<Baclofene Piramal 0,5, 1 e 2 mg/ml > 1 siringa preriempita da 20 ml.

<Baclofene Piramal 0,5, 1 e 2 mg/ml > 1 flaconcino da 20 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ogni siringa è esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Ogni flaconcino è esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Diluizione di Baclofene Piramal in flaconcino

Se l'utente desidera concentrazioni diverse da 500, 1.000 o 2.000 microgrammi/ml, Baclofene Piramal deve essere diluito in **asepsi** con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml, sterile e priva di conservanti.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PIRAMAL CRITICAL CARE LTD.,
SUITE 4, GROUND FLOOR HEATROW BOULEVARD-EAST WING, 280 BATH ROAD, WEST
DRAYTON, GRAN BRETAGNA.

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

043328018 - "0,05 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione in siringa preriempita" 1 siringa da 1 ml
043328020 - "0,5 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione in siringa preriempita" 1 siringa da 20 ml
043328032 - "1 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione in siringa preriempita" 1 siringa da 20 ml
043328044 - "2 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione in siringa preriempita" 1 siringa da 20 ml
043328069 - "0,5 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione" 1 flaconcino da 20 ml
043328071 - "1 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione" 1 flaconcino da 20 ml
043328083 - "2 mg/ml soluzione iniettabile/per infusione" 1 flaconcino da 20 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: GG mese AAAA

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

GG mese AAAA