

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BACLOFEN SINTETICA İntratekal 0.05mg/ml Enjeksiyonluk Çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 1 ml enjeksiyonluk çözelti, 0,05 mg baklofen içerir
1 ampul, 0,05 mg baklofen içerir.

Yardımcı maddeler: Sodyum klorür 8,80 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti
Ampullerde berrak ve renksiz çözelti

Çözeltinin pH'ı 5,5 ve 6,8 arasında olmalıdır.
Çözeltinin ozmolaritesi 270 – 300 mOsm/kg aralığında olmalıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

BACLOFEN SINTETICA, travma, multipl skleroz ya da diğer omurilik hastalıklarından kaynaklanan şiddetli kronik spastisitesi olan hastalarda, oral baklofen ya da diğer oral yolla alınan antispastiklere cevap vermeyen ve/veya etkili oral dozlarda kabul edilemeyecek yan etkiler deneyimleyen hastalarda kullanılır.

BACLOFEN SINTETICA, klinik deneyimin sınırlı olmasına rağmen serebral palsi, beyin travması ya da serebrovasküler kaza gibi durumlardan kaynaklanan serebral kaynaklı şiddetli kronik spastisitesi olan yetişkin hastalarda etkilidir.

Pediyatrik Popülasyon

BACLOFEN SINTETICA, serebral ya da spinal şiddetli kronik spastisitesi olan (incinme, multipl skleroz ya da diğer omurilik hastalıkları ile ilişkili) 4 ile 18 yaş arası hastalarda, oral yolla alınan antispastiklere (oral baklofen de dahil) cevap vermeyen ve/veya etkili oral dozlarda kabul edilemeyecek yan etkiler deneyimleyen hastalarda kullanılır.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

BACLOFEN SINTETICA, tek bolus test dozları (spinal katater ya da lumbar ponksiyon aracılığıyla) ve intratekal boşluğa sürekli uygulanmasına uygun implante pompalarda (AB sertifikalı pompalar) kronik kullanım için tasarlanmıştır. Her hasta için optimum doz intratekal olarak başlangıç bolus uygulamasının değerlendirmesi ve ardından çok dikkatli bireysel doz titrasyonu ile idame tedavi dozu belirlenir. BACLOFEN SINTETICA uygulaması, implante

edilmiş bir salım sistemi vasıtasıyla ve yalnızca gerekli bilgi ve deneyimi olan doktorlar tarafından yapılmalıdır. İmplantasyon, implante pompanın programlama ve/veya yeniden dolumu için özel talimatlar pompa üreticileri tarafından verilmektedir ve bu talimatlara kesinlikle uyulmalıdır.

BACLOFEN SINTETICA'nın etkililiği, Avrupa Birliği onaylı bir pompa ile kontrollü randomize çalışmalarda gösterilmiştir. Bu, implante edilebilir bir uygulama sistemidir; yeniden doldurulabilir rezervuar genellikle abdominal duvarın içine olmak üzere deri altına yerleştirilir. Bu sistem deri altından subaraknoid boşluğa geçen intratekal katatere bağlıdır.

Pozoloji

Test aşaması

BACLOFEN SINTETICA'yı sürekli intratekal infüzyon olarak uygulamadan önce hastalar, başlangıç test aşamasında intratekal test dozu uygulamasına pozitif yanıt vermiş olmalıdır. Genellikle bolus test dozu, yanıt oluşturmak amacıyla lomber iğne ya da intratekal kateter aracılığıyla uygulanır. Hastanın değerlendirme öncesinde enfeksiyonunun olmaması gerekmektedir, çünkü sistemik enfeksiyon varlığı, yanıtın doğru değerlendirilmesini engelleyebilir. Başlangıç dozu genellikle 25 ya da 50 mikrogramdır; doz, 4-8 saat süreli yanıtlar elde edilene kadar en az 24 saat aralıklarla 25 mikrogramlık artışlar ile yükseltilir. Doz, en az bir dakika süren barbotaj ile enjekte edilmelidir.

Düşük doz ampuller (0.05mg/ml) bu test aşaması için bulunmaktadır.

İlk doz verilirken, resüsitatif ekipman hazırda bekletilmelidir.

Kas tonusunda ve/veya sıklığında ve/veya spazmların şiddetinde azalma gösteren hastalar pozitif yanıt verenler olarak kabul edilir.

Intratekal baklofene duyarlılık konusunda büyük bir değişkenlik vardır. Erişkin bir hastada tek bir 25 mikrogram test dozundan sonra şiddetli doz aşımı (koma) belirtileri gözlenmiştir.

100 mikrogram test doza cevap vermeyen hastalara daha fazla doz verilmemesi gerekir, bu hastalar sürekli intratekal infüzyon için uygun değildir. Özellikle kardiyopulmoner hastalık ve solunum kasları zayıflığı veya daha yüksek solunum depresyonu riski altında olan benzodiazepin grubu ilaçlar ya da opiyatlarla tedavi gören hastalarda, solunum ve kalp fonksiyonlarının izlenmesi bu aşamada çok önemlidir.

Pediyatrik Popülasyon

Araştırma Aşaması

4 - 18 yaş arası hastalar için intratekal başlangıç test dozu, çocuğun yaşına ve ölçülerine bağlı olarak 25 – 50 µg/gün aralığında olmalıdır. Bir yanıt vermeyen hastalar 24 saatte bir 25 µg/gün doz yükseltmeye maruz bırakılabilir. Çocuklarda maksimum araştırma aşaması dozu 100 µg/gün'ü geçmemelidir.

Titrasyon Aşaması

Hastada, BACLOFEN SINTETICA test dozları aracılığıyla pozitif yanıt alındıysa, uygun uygulama sistemi ile intratekal infüzyon uygulama başlatılır. Enfeksiyon varlığı cerrahi komplikasyon riskini artırır ve doz ayarlama girişimlerini zorlaştırabilir.

İmplantasyonu takiben, günlük toplam başlangıç dozu, bolus dozun etkisi 12 saatten fazla sürmedikçe, test aşamasında pozitif etki veren dozun iki katı başlanır ve 24 saatlik sürede

uygulanır. Bolus dozun etkisinin 12 saatten fazla sürmesi durumunda, günlük başlangıç dozu test aşamasındaki doz ile benzer olmalıdır ve 24 saatlik bir sürede uygulanmalıdır. Doz ilk 24 saat sırasında yükseltilmemelidir. İlk 24 saatten sonra istenen etkiyi elde etmek için doz yavaş yavaş günlük olarak ayarlanır. Herhangi bir doz aşımını önlemek için artışlar %10 – 30 ‘u geçmemelidir. Serebral kaynaklı spastisitesi olan hastalar: İlk 24 saatten sonra istenen etkiyi elde etmek için doz yavaş yavaş günlük olarak ayarlanır. Herhangi bir doz aşımını önlemek için artış %5 – 15’i geçmemelidir.

Eğer programlanabilir pompa kullanılıyorsa, dozaj 24 saatte sadece bir kere yükseltilmelidir. Programlanamayan pompalarda ise 76 cm katater ile 1ml/gün hızı ile uygulanmaktaysa, yanıtın yalnızca 48 saatlik bir aralıkta değerlendirilmesi önerilir. Eğer günlük dozun herhangi bir klinik etki gözlenmeden önemli ölçüde yükseltilmesi söz konusuysa, pompa fonksiyonları ve kateter geçirgenliği doğrulanmalıdır.

1000 mikrogram/gün dozunu geçen dozlarda sınırlı deneyimler bulunmaktadır.

Test dozu aşamasında ve implantasyonu takiben titrasyon aşamasında da hastalar gerekli tüm ekipman ve personele sahip bir kurumda yakından izlenmelidir. Yaşamı tehdit eden herhangi bir reaksiyon veya çok ciddi istenmeyen etkilerin başlaması durumuna karşı resüsitatif ekipman hazır konumda bekletilmelidir. Perioperatif aşamadaki riskleri azaltmak için, pompa sadece deneyimli personeli olan merkezlerde implante edilmelidir.

İdame tedavisi

Klinik açıdan, olabildiğince normal kas tonusunu sürdürmek ve spazm sıklığını ve şiddetini tolere edilemeyen yan etkilere neden olmadan en aza indirmek hedeflenmektedir. Yeterli bir yanıt sağlayan en düşük doz kullanılmalıdır. Bazı spastisitelerin kalması, hasta tarafından “felç” hissini engellemesi için tercih edilir. Buna ek olarak, kas tonusunun bir derece varlığı ve nadir spazmlar dolaşım fonksiyonun desteklenmesinde ve muhtemel derin ven trombozunun önlenmesinde yardımcı olacaktır.

Spinal kökenli spastisitesi olan hastalarda belirtilerin kontrolü için günlük doz kademeli olarak %10-30 artırılabilir. Serebral kaynaklı spastisitelerde ise doz artışı %20 (aralık %5-20) ile sınırlıdır.

Her iki durumda da eğer hastada yan etkiler görülüyorsa, günlük doz %10-20 azaltılabilir.

Eğer önemli bir doz artışı aniden gerekli olursa, bu kateter komplikasyonu (kırılma ya da yerinden çıkma) veya pompa arızasının göstergesidir.

Uzun süreli, sürekli infüzyon idame tedavisinde, Spinal kaynaklı spastisitesi olan hastalarda intratekal baklofen dozajı 10-1200 mikrogram/gün aralığındadır ve çoğu hastada yeterli yanıt 300-800 mikrogram/gün doz ile sağlanmaktadır.

Serebral kaynaklı spastisite hastalarında idame dozu, 12 ay boyunca günde ortalama 276 mikrogram ve 24 ay boyunca günde 307 mikrogram olmak üzere 22-1400 mikrogram/gün aralığında tespit edilmiştir.

Uzun süreli tedavi alan hastaların yaklaşık %5’i doz artışına yanıt vermemeye başlamıştır. Bu durum tedavinin başarısızlığından kaynaklanmış olabilir. Tedavi başarısızlığı ile ilgili herhangi bir tavsiyede bulunmak için yeterli klinik deneyim mevcut değildir. Ancak, bu durum 2 - 4 hafta içerisinde hastanede baklofen intratekal dozunun kademeli olarak azaltılarak durdurulduğu ve

spastisite tedavisi için alternatif metotların (örneğin; intratekal koruyucu içermeyen morfin sülfat) uygulandığı “ilaç tatili” ile nadiren tedavi edilebilir. Bu dönemden sonra baklofene duyarlılık yeniden başlayabilmektedir. Tedavide önce başlangıç infüzyon dozunda devam etmelidir, doz aşımından kaçınmak için titrasyon aşaması ile devam edilmelidir.

BACLOFEN SINTETICA’dan morfine ya da morfinden BACLOFEN SINTETICA’ya geçerken dikkatli olunmalıdır (Bkz. “Etkileşimler”).

Hastanın doz gereksinimini belirlemek, uygulama sisteminin düzgün çalıştığını kontrol etmek için ve herhangi bir istenmeyen etkiyi ya da enfeksiyon varlığını kaydetmek için düzenli klinik izleme gereklidir.

Pediyatrik Popülasyon

Serebral ve spinal kaynaklı spastisitesi olan 4 ila 18 yaş arası çocuklarda, BACLOFEN SINTETICA’nın uzun süreli sürekli infüzyonu için başlangıç idame dozu 25 ila 200 mikrogram/gün (ortalama doz: 100 mikrogram/gün) arasında değişmektedir. Toplam günlük doz tedavinin ilk yılı içerisinde yükselme eğilimindedir, bu yüzden idame dozun bireysel klinik yanıtı bağlı olarak ayarlanması gerekmektedir. 1000 mikrogram/gün dozunu geçen dozlarda sınırlı deneyimler mevcuttur.

4 yaşından daha küçük, serebral ya da spinal kaynaklı şiddetli spastisite tedavisi gören çocuklar için İntratekal Baklofen’in güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Tedavinin kesilmesi

Doz aşımı ile ilgili acil durumlar dışında, tedavi yavaş yavaş ardışık doz azaltması ile kesilmelidir. BACLOFEN SINTETICA aniden kesilmemelidir (Bkz. “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”).

Uygulama: Önemli spesifikasyonlar

10mg/5ml, 40mg/20ml ve 10mg/20ml dozundaki BACLOFEN SINTETICA ampulleri özel olarak infüzyon pompası için geliştirilmiştir.

Seçilecek doğru konsantrasyon, pompanın minimum infüzyon hızına olduğu kadar günlük toplam doz ihtiyacına da bağlıdır. Lütfen tüm özel önerileri içeren üretici kılavuzuna başvurunuz.

Uygulama şekli

Birçok vakada, BACLOFEN SINTETICA, implantasyon sonrasında doğrudan sürekli infüzyon olarak uygulanır. Hasta, günlük dozaj ve fonksiyonel açıdan stabil olduğunda ve şayet pompa da uygunsa, spastisite üzerinde optimum kontrol sağlamak için, günün belirli zamanlarında farklı dozların verildiği daha karmaşık bir uygulama metoduna geçilebilir. Örneğin, geceleri spazmları artan hastalar saatlik infüzyon hızında %20 artışa ihtiyaç duyabilir. Bu değiştirilmiş infüzyon hızı, beklenen klinik etkinin 2 saat öncesinde programlanmalıdır.

Her ampul yalnızca tek kullanım içindir. Tekrar sterilize etmeyiniz.

Tıbbi ürün kullanımdan önce görsel olarak kontrol edilmelidir. Sadece partikül içermeyen berrak çözeltiler kullanılmalıdır.

Uygulamadan önce ürünün seyreltilmesi hakkında talimatlar için Bölüm 6.6’ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

Intratekal baklofen ile tedavi gören böbrek yetmezliği olan hastalarda hiçbir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Baklofen ağırlıklı olarak böbreklerden değişmeden atıldığı için böbrek yetmezliği olan hastalarda özel bakım ve dikkat ile kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Intratekal baklofen ile tedavi gören, karaciğer bozukluğu olan hastalarda çalışma gerçekleştirilmemiştir. BACLOFEN SINTETICA'nın intratekal uygulamasından sonra baklofenin metabolizasyonunda karaciğerin çok önemli bir rolü olmadığı için herhangi bir dozaj ayarlaması önerilmemiştir. Bu nedenle, karaciğer bozukluğunun ilaç sistemik maruziyetini etkilemesi beklenmemektedir.

Pediyatrik Popülasyon

Gerekli bilgi yukarıda sunulmuştur.

Geriatrik Popülasyon

Klinik çalışmalar sırasında 65 yaş üzerinde bazı hastalar, daha genç hastalara kıyasla artan bir risk olmadan intratekal baklofen ile tedavi edilmiştir. Doz bireysel olarak titre edildiği için bu yaş grubunda spesifik problemler beklenmemektedir.

4.3.Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye ya da Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden birine aşırı duyarlılığı olanlar
- Tedaviye dirençli epilepsisi olanlarda kullanılmamalıdır.
- İlaç intratekalden başka herhangi bir yolla uygulanmamalıdır.

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Medikal yönetim

Pompa, BACLOFEN SINTETICA, bolus enjeksiyonlarına ve/veya doz titrasyonuna hastanın verdiği yanıtın dikkatle değerlendirilmesinden sonra implante edilmelidir. Başlangıç uygulaması ve baklofen intratekal doz ayarlaması ile ilgili riskler (Merkezi Sinir Sistemi (MSS)) fonksiyonlarının genel depresyonu, kalp yetmezliği ve/veya solunum depresyonu) göz önünde bulundurulduğunda, bu adımlar "Pozoloji ve uygulama şekli" bölümünde verilen talimatlar doğrultusunda yalnızca gerekli ekipmanlara sahip medikal merkezlerde gerçekleştirilmelidir. Resüsitatif ekipmanlar, hayati tehlike arz eden doz aşımı semptomları ile karşılaşılması durumunda hemen kullanılmak üzere hazır durumda bekletilmelidir. Doktorlar intratekal infüzyon ile kronik tedavide yeterince deneyimli olmalıdır.

Hasta İzleme

Pompanın cerrahi implantasyonundan sonra, özellikle pompa kullanımının ilk aşamasında ve salım hızı ve/veya rezervuardaki baklofen konsantrasyonunun yeniden ayarlanmasının her

seferinde, hastanın infüzyona yanıtı kabul edilebilir olana ve makul sınırlar içerisinde stabilize olana kadar hasta yakından takip edilmelidir.

Bu tür tedavi yöntemlerinin risklerinin; hasta, hastadan sorumlu doktorlar ve tüm bakım verenler tarafından tam olarak bilinmesi önemlidir. Tedaviye katılan herkes ya da hastaya bakan kişiler pompa ve giriş yeri ile ilgili evde alınacak önlemlerin yanı sıra doz aşımı ve yetersiz doz belirtileri, zehirlenme durumunda yerine getirilecek girişimler hakkında açıkça bilgilendirilmelidir.

Kafa travması nedeniyle spastisitesi olan hastalarda spastisite semptomları stabil olana kadar uzun süreli BACLOFEN SINTETICA tedavisine geçmemeleri önerilmektedir (örn. yaralanmadan sonra en az bir yıl).

Test Aşaması

İlk test aşamasında, özellikle Benzodiazepin veya opioid-türü ilaçlar alan, kardiyopulmoner durumu veya solunum kas güçsüzlüğü olan hastalarda, bu durumda solunum depresyonu riski arttığından, solunum ve kardiovasküler fonksiyonların yakından izlenmesi çok önemlidir.

BACLOFEN SINTETICA ile test aşaması öncesi tüm enfeksiyonlar giderilmiş olmalıdır, çünkü sistemik enfeksiyonlar hastanın BACLOFEN SINTETICA enjeksiyonuna yanıtın değerlendirilmesinde yanıltıcı olabilir.

İmlante kateterin ucundaki inflamatuvar kitle: İmlante kateterin ucunda; felç dahil olmak üzere ciddi nörolojik bozukluk ile sonuçlanabilen inflamatuvar kitle oluşumları raporlanmıştır. Bunlar, baklofen intratekal ürünü ile raporlanmış olmasına rağmen kontrast MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) veya histopatoloji ile doğrulanmamıştır. İnflamatuvar kitle ile ilişkili en yaygın semptomlar: 1) terapötik yanıtın azalması (spastisitenin kötüleşmesi, daha önce kontrol edilen spastisitenin geri dönmesi, yoksunluk semptomları, artan dozlara karşı düşük yanıt, sık veya büyük doz artışları), 2) ağrı, 3) nörolojik eksiklik/bozukluk. Klinisyenler, intraspinal tedavi sırasında yeni nörolojik belirti veya semptomlara ilişkin olarak hastaları dikkatli şekilde izlemelidir. Klinisyenler; özellikle opioid içeren farmasötik ilaçlar ya da karışımları kullanan hastalarda, inflamatuvar kitle için prodromal belirtileri ve semptomları tanımlamak amacıyla hastalarının tıbbi ihtiyaçlarına en uygun spesifik izlemeye göre medikal değerlendirmelerini yapmalıdır. İnflamatuvar kitleyi düşündüren yeni nörolojik belirtileri veya semptomları olan hastalarda; çoğu inflamatuvar kitle semptomlarının, hastalıklarından ötürü ciddi spastisitesi olan hastaların geçirdiği semptomlardan çok farklı olmaması nedeniyle nöroşirürji konsültasyonu düşünülmelidir. Bazı durumlarda inflamatuvar kitle tanısının doğrulanması veya bertaraf edilmesi için görüntüleme yapılması uygun olabilmektedir.

Pompa implantasyonu

Operasyon sonrası komplikasyon riski artabileceğinden dolayı pompa implantasyonundan önce hastada enfeksiyonun olmaması gerekmektedir. Ayrıca sistemik bir enfeksiyon, doz ayarlamasını zorlaştırabilmektedir. Lokal enfeksiyon veya kateterin yanlış yerleştirilmesi; ilaç salımının kesilmesine ve buna bağlı olarak yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olabilir.

Rezervuar dolumu

Bu işlem, üreticinin talimatları doğrultusunda eğitilmiş ve tam kalifiye personel tarafından gerçekleştirilmelidir. Rezervuarın boşaltılması, spastisitenin ciddi şekilde nüksetmesine veya İntratekal Baklofen'in potansiyel olarak hayatı tehdit edici yoksunluk semptomlarına sebep olabileceğinden her bir yeniden doldurma aralığının dikkatli bir şekilde hesaplanması gerekmektedir (bakınız, "tedavinin kesilmesi" bölümü). Dolum işlemi; mikrobiyal kontaminasyondan veya herhangi bir ciddi MSS (Merkezi Sinir Sistemi) enfeksiyonundan kaçınmak için sıkı aseptik koşullar altında gerçekleştirilmelidir. Her bir rezervuar dolumundan veya kullanımından sonra klinik durum ile uyumlu şekilde bir gözlem periyodu olmalıdır.

İntratekal katetere bir bağlantı yolu (port) ile direkt erişimi olan implante pompaya dolum sırasında aşırı dikkatli olunmalıdır, çünkü katetere doğrudan enjeksiyon, yaşamsal tehdit oluşturabilecek bir doz aşımına yol açabilir.

Doz ayarlaması: ilave bilgiler

İntratekal Baklofen; ayakta durma ve yürüyüş dengesi için belirli bir spastisite derecesinin gerekli olması veya spastisitenin, fonksiyonel bakıma katkı sağlaması durumunda aşırı halsizliğin önlenmesi için dikkatli şekilde kullanılmalıdır. Dolaşım fonksiyonunun çalışması ve derin ven trombozunun olası oluşumunu önlemek için belirli miktarda kas tonusunun korunması önemli olabilir.

Olası bir doz aşımı durumunun veya istenmeyen etkileşimlerin önlenmesi için, mümkün olduğu durumlarda, tercihen İntratekal Baklofen infüzyonu başlamadan önce ve yakın tıbbi gözetim altında iken, bütün oral antispazmodik ilaçların birlikte kullanımı kesilmelidir. Ancak İntratekal Baklofen ile gerçekleştirilen kronik tedavi sırasında, birlikte kullanılmakta olan antispazmodik ilacın birlikte kullanımın aniden kesilmesi veya azaltılması durumundan kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlarda alınacak önlemler:

Pediyatrik hastalarda alınacak önlemler:

Kronik infüzyon için implante edilebilir pompanın yerleştirilmesi için çocukların yeterli bir vücut kütleline sahip olması gerekir. Pediyatrik popülasyonda intratekal baklofen kullanımı, sadece gerekli bilgiye ve deneyime sahip olan uzmanlar tarafından yazılmalıdır. İntratekal baklofenin 4 yaş altındaki çocuklarda kullanımının güvenliliği ve etkililiğine ilişkin oldukça sınırlı klinik veriler mevcuttur.

Pompa implantasyonu sırasında traskutanöz kateterin takılması ve PEG (Perkütan endoskopik gastrotomi) borusunun varlığı, çocuklarda enfeksiyonun görülme sıklığını artırır.

Özel Hasta Grupları

Örneğin inflamasyon veya travmadan dolayı meydana gelen blokaj nedeniyle beyin omurilik sıvısının dolaşımı yavaşlayan hastalarda geciken İntratekal Baklofen migrasyonu, antispastik etkililiği azaltabilir ve advers reaksiyonları hızlandırabilir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, azalmış böbrek klerensi seviyesi ve klinik koşullar göz önünde bulundurularak dozun azaltılması gerekebilir.

Psikotik bozukluk, şizofreni, konfüzyonel durum veya Parkinson hastalığı olan hastalar, İntratekal Baklofen ile tedavi edilirken dikkatli olunmalı ve baklofenin oral uygulamasından sonra bu tür koşulların şiddetlendiği gözlemlenmişse, tedavi sırasında sıkı gözleme tabi

tutulmalıdır. Doz aşımı veya ilacın bırakılması durumunda ya da terapötik İntratekal Baklofen dozunda, idame tedavisi sırasında nadiren inme meydana gelebildiğinden, özellikle *epilepsili* hastalar izlenmelidir.

İntratekal Baklofen, *otonomik disrefleksi* hikayesi olan hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır. Nosiseptif stimülasyon veya İntratekal Baklofen'in aniden kesilmesi, bu tür ataklara neden olabilmektedir.

Baklofen *serebrovasküler veya respiratuvar yetmezliği* olan hastalarda, tabloyu daha da kötüleştirdiğinden, bu hastalarda dikkatli olunmalıdır.

İntratekal uygulamayı takiben ürünün sistemik biyoyararlanımı, oral yolla uygulamadaki biyoyararlanıma göre oldukça düşük olduğu için, BACLOFEN SINTETICA İntratekal'in altta yatan, merkezi sinir sistemi dışı hastalıklar üzerinde herhangi bir etkisi olması beklenmez

Böbrek yetmezliği

Oral yolla gerçekleştirilen baklofen tedavisi sırasında yapılan gözlemlere dayanarak şu durumlarda dikkatli olunması önerilmektedir: gastro duodenal ülser hikayesi, daha önce sfinkter hipertonisinin varlığı, böbrek yetmezliği.

Karaciğer yetmezliği

Oral baklofen ile birlikte SGOT (AST), alkalın fosfataz ve kan glukoz seviyelerinin yükselmesi gibi nadir durumlar kaydedilmiştir.

Yaşlı Hastalar

65 yaş üzerindeki birçok hasta, herhangi spesifik problem olmaksızın klinik çalışmalar sırasında intratekal baklofen ile tedavi edilmiştir. *Yaşlı hastaların*; titrasyon fazında oral baklofen ile istenmeyen etkiler yaşamaları olasıdır ve bu durum İntratekal Baklofen için de geçerli olabilir. Ancak optimal doz bireysel olarak belirlendiği için yaşlı hastaların tedavisinde spesifik bir problem oluşması beklenmez.

Tedavinin kesilmesi

Spastisitenin artması, pruritus, parastezi ve hipotansiyon ile ortaya çıkan herhangi bir nedenden dolayı intratekal baklofenin aniden kesilmesi; örn. zihin karışıklığı ve kas rijiditesi olmak üzere nöroleptik malign sendromu (NMS) ile sürekli ve kontrol edilemez hızlı spazmlar ile hiperaktif durum, hipertermi ve semptomları dahil olmak üzere sekellere ilişkin bir artışa sebep olur. Nadir durumlarda bu; epileptik nöbet/status epileptikus, rabdomiyoliz, koagülopati, çoklu organ yetmezliği ve ölüm şeklinde gelişmektedir. İntratekal baklofen ile tedavi gören tüm hastalar, potansiyel olarak yoksunluk riski altındadır. İntratekal baklofen yoksunluğu ile ilişkili bazı klinik bulguların özellikleri; otonomik disrefleksi, enfeksiyon (sepsis), malign hipertermi, nöroleptik malign sendromu (NMS) veya status hipermetabolik veya ileri rabdomiyoliz ile ilişkili diğer koşullar ile benzerlik gösterebilmektedir.

Hastalar ve hastalara bakan kişiler, dolum kontrolü için bir zaman çizelgesinin tutulmasının önemi konusunda bilgilendirilmelidir ve özellikle yoksunluk sendromunun erken aşamasında ortaya çıkanlar olmak üzere, baklofen yoksunluğunun belirtilerine ve semptomlarına karşı dikkatli olmaları gerekmektedir.

Birçok durumda intratekal baklofen tedavisinin kesilmesinden sonra birkaç saat içerisinde yoksunluk semptomları görülmektedir. İntratekal Baklofen tedavisinin aniden kesilmesinin yaygın nedenleri arasında kateter bozukluğu (özellikle bağlantının kesilmesi), pompa rezervuarında aşırı düşük hacim ve pompa pil ömrünün sona ermesi yer almaktadır; bazı durumlarda insan kaynaklı hatalar sebep veya katkı sağlayıcı bir rol oynayabilmektedir. İntratekal Baklofen salımının aniden kesilmesini önlemek üzere, infüzyon sisteminin, dolum programının/prosedürlerin ve pompa alarmlarının gözetilmesine ve programlanmasına dikkat edilmesini gerektirir.

İntratekal Baklofen'in salımının kesilmesine ilişkin önerilen tedavi, tedavinin bırakılmasında olduğu gibi, aynı veya yakın dozda İntratekal Baklofen'in yeniden yüklenmesidir. Ancak intratekal olarak verilmesinin gecikmesi durumunda oral veya enteral İntratekal Baklofen veya oral, enteral veya intravenöz benzodiazepinler gibi GABA-erjik agonist ilaçlar ile tedavi, potansiyel olarak ölümcül sekelleri önleyebilmektedir. Tek başına oral veya enteral İntratekal Baklofen uygulamasının; intratekal baklofen yoksunluğunun gelişmesini önleyeceğine güvenilmemelidir.

Üreticinin; uygulamaya, pompa programlamasına ve/veya rezervuar dolumuna ilişkin talimatlarının harfiyen takip edilmesi oldukça önemlidir.

Bu ilacın maksimum günlük dozunda 1 mmol'den (23 mg) az sodyum mevcuttur; dolayısıyla "sodyumsuz" kabul edilebilir.

4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Mevcut deneyimler; diğer ilaçlar ile İntratekal Baklofen'in spesifik etkileşimlerinin neler olacağının tahmin edilmesi için yeterince sistematik değildir.

Olası bir doz aşımı durumunun veya istenmeyen etkileşimlerin önlenmesi için, mümkün olduğu durumlarda, tercihen İntratekal Baklofen infüzyonu başlamadan önce ve yakın tıbbi gözetim altında iken, bütün oral antispazmodik ilaçların birlikte kullanımı kesilmelidir.

Ancak İntratekal Baklofen ile gerçekleştirilen kronik tedavi sırasında, birlikte kullanılan antispazmodik ilacın birlikte kullanımın aniden kesilmesi veya azaltılması durumundan kaçınılmalıdır.

Morfin ve intratekal baklofen kombinasyonu bir hastada hipotansiyona sebep olmuştur. Konkomitant uygulama sırasında solunum güçlüğü veya diğer merkezi sinir semptomları potansiyeli göz önünde bulundurulmalıdır.

İntratekal yolla diğer ajanlar ile birlikte kullanım, sınırlıdır ve bu tür kombinasyonların güvenliliği hakkında az miktarda bilgi bulunmaktadır.

Bu seviyede alkol ve diğer bileşiklerin merkezi sinir sistemini deprese edici etkisi, İntratekal Baklofen'in etkisini artırabilir.

Tedavide oral baklofen ve trisiklik antidepresanların birlikte kullanımı, baklofenin etkisini artırabilmekte ve belirgin kas hipotonisine neden olabilmektedir. Bu tür kombinasyonlarda İntratekal Baklofen kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Oral baklofen ve antihipertansif ajanların birlikte kullanımı, kan basıncında düşüşe neden olabileceğinden, kan basıncının izlenmesi ve antihipertansifin dozunun yeniden ayarlanması gerekli olabilmektedir.

Levodopa ile birlikte uygulama sırasında Levodopaya bağlı istenmeyen etkilerin artma riski bulunmaktadır (zihinsel bulanıklık, halüsinasyon, endişe).

İntratekal baklofenin ve genel anestezi ilaçların (örn. fetanil, propofol) birlikte kullanımı, kardiyak bozukluk ve atak riskini arttırabilmektedir. Bu nedenle İntratekal Baklofen alan hastalara anestezi uygulanırken dikkat edilmelidir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar için herhangi bir özel öneriyi destekleyen veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

BACLOFEN SINTETICA'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlarda yeterli ve uygun kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Baklofen, plasentayı geçmektedir. İntratekal Baklofen; potansiyel faydaların, fetüse ilişkin potansiyel riskten daha önemli olmadıkça gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, oral uygulama yoluyla baklofenin teratojenik etkisini göstermiştir (5.3 bölümüne bakınız)

BACLOFEN SINTETICA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Emzirme

Oral terapötik dozlarda etkin madde anne sütüne geçmektedir, ancak bu miktar çok az olduğundan bebeğin, istenmeyen bir etki yaşaması beklenmez.

İntratekal Baklofen ile tedavi edilen annelerde, ölçülebilir dozlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da BACLOFEN SINTETICA tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve BACLOFEN SINTETICA tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Fertilite

Bir yıla kadar oral baklofen ile tedavi edilen multipl skleroz hastalarının yaklaşık %4'ünde elle muayene yoluyla yumurtalık kistleri tespit edilmiştir. Vakaların çoğunda hastalar ilacı almaya devam ederken kistler kendiliğinden kaybolmuştur. Normal kadın popülasyonunun bir kısmında yumurtalık kistlerinin kendiliğinden oluştuğu bilinmektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Intratekal baklofen tedavisi gören hastaların bir kısmında uyku halinin başladığı raporlanmıştır. Hastalar, dikkat eksikliği ihtimalinden dolayı araç ve tehlikeli makine kullanırken veya diğer tehlikeli olabilen işler yaparken dikkatli olmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Raporlanan istenmeyen etkilerin çoğunun altta yatan bir hastalık ile ilişkili olabilmesinden dolayı birçok vakada, gözlemlenen etkiler ile baklofen uygulanmasının arasında nedensel bir ilişki tespit edilememektedir. Buna rağmen yaygın şekilde raporlanan bazı reaksiyonların (somnolans, baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı, hipotansiyon, hipotoni) ilaç ile ilişkili gibi görünmektedir. Bu etkiler çoğunlukla geçicidir ve çoğunlukla test fazı sırasında veya konsantrasyon değişimlerinde meydana gelmektedir.

Tablo 1.

Advers ilaç reaksiyonları MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmektedir.

İstenmeyen etkiler sistem organ sınıfına ve sıklığa göre sıralanmakta olup, en sık görülen reaksiyonlar ilk sırada yer almaktadır. Her bir sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır. Ayrıca, her bir istenmeyen etkiye karşılık gelen sıklık kategorisi aşağıdaki kurala dayanmaktadır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek $\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$).

<i>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</i>	
Yaygın olmayan:	dehidratasyon
<i>Psikiyatrik hastalıklar</i>	
Yaygın:	depresyon, anksiyete, ajitasyon
Yaygın olmayan:	intihar düşüncesi, intihar girişimi, halüsinasyon, paranoya, öforik his
<i>Sinir sistemi hastalıkları</i>	
Çok yaygın:	somnolans, uyuşukluk (özellikle test fazı sırasında)
Yaygın:	konvülziyon, sedasyon, baş dönmesi/sersemlik, epileptik nöbetler (özellikle tedavinin aniden sonlandırılması üzerine), baş ağrısı, parestezi, dizatri, letarji, uykusuzluk, kafa karışıklığı/oryantasyon bozukluğu, geveleyerek konuşma, halsizlik
Yaygın olmayan:	ataksi, hafıza bozukluğu, nistagmus, disfori
Konvülziyon ve baş ağrısı, spinal kaynaklı spastisitesi olan hastalara göre serebral kaynaklı spastisitesi olan hastalarda daha sık görülmektedir.	
<i>Göz hastalıkları</i>	
Yaygın:	akomodasyon bozuklukları, bulanık görme, diplopi
<i>Kardiyak hastalıklar</i>	
Yaygın olmayan:	bradikardi
<i>Vasküler hastalıklar</i>	
Yaygın:	hipotansiyon

Yaygın olmayan:	hipertansiyon, derin ven trombozu, cilt kızarması, solukluk
<i>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar</i>	
Yaygın:	solunum depresyonu, pnömoni, dispne, bradipne
<i>Gastrointestinal hastalıklar</i>	
Yaygın:	bulantı/kusma, kabızlık, ağız kuruluğu, diyare, iştahsızlık, salivasyon artışı
Yaygın olmayan:	ileus, disfaji, hipoguzi, aguzi
Bulantı ve kusma, spinal kaynaklı spastisitesi olan hastalara göre serebral kaynaklı spastisitesi olan hastalarda daha sık görülmektedir.	
<i>Deri ve deri altı doku hastalıkları</i>	
Yaygın:	ürtiker, prurit, yüz üzerinde veya periferik ödem
Yaygın olmayan:	alopesi, diyaforez
<i>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</i>	
Çok yaygın:	musküler hipotoni (özellikle test fazı sırasında – geçici etkiler)
Yaygın:	musküler hipertoni
<i>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</i>	
Yaygın:	üriner inkontinans, üriner retansiyon
Üriner retansiyon, spinal kaynaklı spastisitesi olan hastalara göre serebral kaynaklı spastisitesi olan hastalarda daha sık görülmektedir.	
<i>Üreme sistemi ve meme hastalıkları</i>	
Yaygın:	Cinsel işlev bozukluğu (İntratekal Baklofen ereksiyon ve ejakülasyonu olumsuz etkileyebilmektedir. Bu etki genel olarak İntratekal Baklofen bırakıldığına önceki haline dönebilir.)
<i>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</i>	
Yaygın:	asteni, pireksi, ağrı, üşüme, ateş/titre
Yaygın olmayan:	hipotermi
Seyrek:	ilacın verilmesinin aniden bırakılmasının sonucunda potansiyel olarak hayati risk içeren geri çekilme belirtileri (bakınız “Tedavinin bırakılması”)

Burada uygulama sisteminden kaynaklı istenmeyen etkilerden (örneğin implante kateterin ucunda inflammatuar kitle, kateterin yerinden çıkması, lokal enfeksiyon, menenjit, sistemin hatalı manipülasyonundan kaynaklı doz aşımı) söz edilmemektedir.

Bir tarama çalışmasında bir PEG borusunun varlığı, çocuklarda derin enfeksiyonların görülme sıklığını artırmıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Hasta, tedavinin tamamı boyunca, özellikle de ilk test fazı ve titrasyon fazı sırasında ve ayrıca kısa aralardan sonra İntratekal Baklofen'in uygulanması devam ettiğinde, doz aşımı işaretleri ve belirtileri açısından yakından takip edilmelidir.

Doz aşımı belirtileri aniden veya gizlice ortaya çıkabilmektedir.

Doz aşımı belirtileri: aşırı musküler hipotoni, uyku hali, sersemlik, baş dönmesi, sedasyon, epileptik nöbetler, bilinç kaybı, pityalizm, bulantı ve kusma.

Majör doz aşımı durumunda; solunum depresyonu, apne ve koma meydana gelmektedir.

Örneğin kateter içeriklerinin, kateter geçirgenliği/konumlandırılmasının doğrulanması sırasında yanlışlıkla intratekal aralığa geçmesi durumunda ciddi doz aşımı meydana gelebilmektedir. Programlama hataları, aşırı hızlı doz artışları ve oral Baklofen ile birlikte tedavi, doz aşımının diğer olası nedenleri arasındadır. Pompa işlev bozukluğu da ayrıca araştırılmalıdır.

Tedavi

İntratekal Baklofen doz aşımının tedavisi için herhangi bir spesifik antidot bulunmamaktadır. Genel olarak aşağıda yer alan önlemler alınmaktadır:

- 1) Pompadaki geri kalan baklofeni olabildiğince hızlı boşaltın.
- 2) Gerekirse ilaç elimine edilene kadar solunum depresyonu olan hastaları intübe edin.

Belirli raporlar, fizostigminin özellikle uyku hali ve solunum depresyonu olmak üzere merkezi sinir sistemi etkilerini ortadan kaldırılabildiğini ileri sürmektedir.

Ancak epileptik nöbetler, bradikardi ve kalp iletim bozukluklarına neden olmasından dolayı fizostigmin intravenöz olarak enjekte edilirken dikkatli davranılmalıdır. 5 ila 10 dakikalık bir süre boyunca 1-2 mg fizostigmin IV ile bir test gerçekleştirilebilir. Bu süre esnasında hastalar çok yakından izlenmelidir. Hastanın olumlu şekilde yanıt vermesi durumunda 1 mg'lık tekrarlı dozlar, yeterli ventilasyonun ve vijilansın korunması için 30 ila 60 dakikalık aralıklarda verilebilmektedir.

Fizostigmin, çok büyük doz aşımı durumlarında etkili olmayabilmekte ve hastaya suni solunumun yapılması gerekebilmektedir.

Lomber ponksiyonun kontrendike olmaması kaydıyla beyin omurilik sıvısı (CSF) içerisindeki baklofen konsantrasyonunun azaltılması için intoksikasyonun erken aşamasında 30-40 ml beyin omurilik sıvısının boşaltımı düşünülebilir.

Kardiyovasküler işlevin korunması. Nöbetler sırasında: diyazepamın dikkatli şekilde IV enjeksiyonu.

Fizostigmin, sadece destekleyici önlemlere karşı yanıt vermeyen şiddetli toksisite için önerilmektedir.

Çocuklarda 0.02 mg/kg fizostigmin dozu, dakikada 0.5 mg'ı aşmayan bir hızda IV olarak uygulanabilmektedir. Bu doz, terapötik bir etki elde edilene kadar veya toplam 2 mg'lık bir doz verilene kadar 5 ila 10 dakikalık aralıklarda tekrarlanabilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: spinal atak bölgesine sahip antispastik ajan

Kas Gevşeticiler, Diğer Merkezi Etkili Ajanlar

ATC kodu: M03B X01

Etki Mekanizması

Baklofen, GABA_B reseptörlerinin uyarılması ile omurilikte mono ve polisinyaptik refleks iletimini yavaşlatmaktadır.

Farmakodinamik etkiler

Baklofenin kimyasal yapısı, bir nörotransmitter inhibitörü olan gamma-aminobütirik asidin (GABA) yapısına paraleldir.

Nöromusküler iletim, baklofen ile değişmemektedir. Baklofen antinosiseptif etkiye sahiptir. Muskuloskeletal spazmların eşlik ettiği nörolojik hastalıklarda baklofenin özellikleri, refleks kası kasılmalarının üzerinde bir etkinin yanı sıra ağrılı spazmların ve klonusun yoğunluğunda belirgin bir azalma formunda da belli olmaktadır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Baklofen, hasta hareketliliğini iyileştirip, hastalara daha fazla bağımsızlık sağlamakta fizyoterapiye olanak sağlamaktadır.

Baklofen sedasyon, somnolans, solunum depresyonu ve kardiyovasküler depresyona yol açarak genel olarak merkezi sinir sistemini zayıflatmaktadır.

İntratekal Baklofen, tahrip edici nöroşirürjik prosedürlere alternatif olarak değerlendirilebilir.

İntratekal boşluğa doğrudan verilen baklofen, oral yola göre en az 400 ila 1000 kat daha düşük dozlarda spastisitenin tedavisine olanak sağlamaktadır.

İntratekal bolus.

Tıbbi ürün, genel olarak tek bir intratekal dozun uygulanmasından yarım saat ila bir saat sonra etki etmeye başlamaktadır. Doruk spazmolitik etki, dozdan yaklaşık 4 saat sonra belirginleşmekte ve etkisi 4 ila 8 saat sürmektedir. Etkinin başlangıcı, doruk yanıt ve etkinin süresi; doz, belirtilerin şiddeti ve uygulama yöntemi ve hızına bağlı olarak bireyler arasında değişiklik gösterebilmektedir.

Sürekli infüzyon.

Baklofenin antispazmodik etkisi, sürekli infüzyonun başlatılmasından 6 ila 8 saat sonra başlamaktadır ve 24 ila 48 saat içerisinde pike ulaşmaktadır.

5.2.Farmakokinetik özellikler

İntratekal uygulama yönteminin doğası ve beyin omurilik sıvısının (BOS) yavaşlamış dolaşımı, aşağıda yer alan kinetik parametreler değerlendirilirken hesaba katılmalıdır.

Emilim:

Beyin omurilik sıvısının içerisine doğrudan infüzyon, absorpsiyon proseslerinin ihmal edilmesine olanak sağlamaktadır ve ayrıca omuriliğin dorsal boynuzunda etkin maddenin adsorpsiyon yoluyla reseptör bölgelerine temas etmesine olanak sağlamaktadır.

Dağılım:

Tek bir intratekal bolus enjeksiyonu/kısa süreli infüzyonu takiben dağılım hacmi, beyin omurilik sıvısı içerisinde mevcut seviyelerden hesaplanmış 22 ile 157 ml arasındadır. Sürekli intratekal infüzyonlar şeklinde verildiğinde 50 ila 1200 mikrogramlık günlük dozlar, lomber beyin omurilik sıvısında 130 – 1240 ng/ml’lik baklofen kararlı durum konsantrasyonlarına neden olmaktadır. Beyin omurilik sıvısında ölçülen yarılanma süresine göre kararlı durum beyin omurilik sıvısı konsantrasyonları 1 ila 2 gün içerisinde elde edilmektedir. İntratekal infüzyon sırasında plazma konsantrasyonları 5 ng/ml’yi aşmamaktadır. Bu, baklofenin kan-beyin bariyerinden geçişinin yavaş olduğunu doğrulamaktadır.

Eliminasyon:

50 ila 136 mikrogram baklofenden oluşan tek bir intratekal bolus enjeksiyonu/kısa süreli infüzyonu takiben beyin omurilik sıvısının eliminasyon yarılanma süresi 1 ila 5 saat arasında değişkenlik göstermektedir. Baklofenin kararlı durumdaki beyin omurilik sıvısının eliminasyon yarılanma süresi belirlenmemiştir.

Ortalama beyin omurilik sıvısı klerensi, implante edilebilir bir pompanın kullanılması ile lomber subaraknoid aralıkta hem tek bir bolus enjeksiyonu hem de sürekli infüzyondan sonra ortalama 30 ml/saattir.

Sürekli intratekal infüzyon sırasında kararlı duruma ulaşıldığında bir baklofen konsantrasyon gradyanı, lomber beyin omurilik sıvısı (BOS) ve subaraknoid sisternal beyin omurilik sıvısı (BOS) arasında 1.8 : 1 ve 8.7 : 1 (ortalama = 4 : 1) aralığında oluşturulur. Bu, ilacın beyin merkezlerinin üzerindeki etkisinden dolayı daha az advers merkezi sinir etkisi ile üst ekstremiteleri çok fazla etkilemeden alt ekstremitelerin spastisitesinin etkili bir şekilde tedavi edilebilmesinden dolayı klinik açıdan önem taşımaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Geriyatrik Popülasyon

İntratekal uygulama Baklofen’in uygulanmasından sonra yaşlı hastalarda farmakokinetik veri mevcut değildir. Tek doz oral formülasyon uygulandığında veriler, yaşlı hastaların daha yavaş eliminasyona sahip olduğunu, ancak genç yetişkinlere kıyasla baklofene benzer sistemik maruziyete sahip olduğunu göstermektedir. Ancak bu sonuçların, çoklu doz tedavisine ekstrapolasyonu, genç yetişkinler ve yaşlı hastalar arasında kayda değer herhangi bir farmakokinetik fark göstermemektedir.

Pediyatrik Popülasyon

Pediyatrik hastalarda ilgili plazma konsantrasyonların 10 ng/mL’de veya altındadır.

Karaciğer yetmezliği

İntratekal uygulama Baklofen’in uygulanmasından sonra karaciğer yetmezliği olan hastalarda farmakokinetik veri mevcut değildir. Ancak baklofenin dağılımda karaciğerin önemli bir rol oynamamasından dolayı farmakokinetik özelliklerinin, karaciğer yetmezliği olan hastalarda klinik olarak önemli bir seviyeye değişmesi olası değildir.

Böbrek yetmezliği

İntratekal uygulama Baklofen'in uygulanmasından sonra böbrek yetmezliği olan hastalarda farmakokinetik veri mevcut değildir. Baklofenin esas olarak böbreklerden değişmemiş şekilde atılmasından dolayı böbrek yetmezliği olan hastalarda değişmemiş ilacın birikimi göz ardı edilemez.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen 2 yıllık bir çalışma (oral yol); baklofenin karsinogenik olmadığını göstermiştir. Bu çalışma; yumurtalık kistlerinin görülme sıklığında doza bağlı bir artışın ve hipertropik ve/veya kanamalı adrenal bezlerin görülme sıklığında daha az belirgin artışın meydana geldiğini göstermiştir. Bu bulguların klinik ilişkisi bilinmemektedir. *In vivo* ve *in vitro* mutajenez testlerde, mutajenik etki görülmemiştir.

Oral baklofen, yüksek dozlarda sıçanların fetüsünde omfaloselin (ventral fitık) görülme sıklığını arttırmaktadır. Farelerde teratojenik etki görülmemiştir.

Yüksek dozda oral baklofen verilen sıçanların fetüslerinde tamamlanmamış sternebral ossifikasyon görülme sıklığının arttığı gözlemlenmiştir. Yüksek dozda oral baklofen, aynı zamanda tavşan fetüslerinde ön ve arka bacakların osifiye edilmemiş falanjiyal nukleusun görülme sıklığını arttırmaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddeleri listesi

Sodyum klorür

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Dekstroz, bu iki kimyasal arasında kimyasal reaksiyon gerçekleştiği için baklofen ile geçimsizlik göstermektedir.

Bu tıbbi ilaç Bölüm 6.6'da belirtilen ürünler dışında diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf Ömrü

60 ay

Mikrobiyolojik açıdan ürün hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmaz ise, saklama zamanı ve saklama koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Buzdolabında saklamayınız ya da dondurmayınız.

Orijinal ambalajında ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Tip I şeffaf renksiz 2 mL cam ampul (çentikli ve mavi halka markörlü)

1 ml çözelti içeren 5 ve 10 ampul içeren kutular.

6.6. Beşeri tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Üründen arta kalan herhangi bir madde imha edilmelidir.

Kullanım talimatları/işlem talimatları.

İntratekal baklofen, intratekal enjeksiyon ve sürekli infüzyon için tasarlanmış ve her bir infüzyon sistemine eşlik eden spesifikasyonlara göre uygulanmaktadır.

Stabilite.

İntratekal baklofenin, AB tarafından onaylanmış implante edilebilir pompalarda 180 gün boyunca stabil olduğu görülmüştür.

Mümkün olması durumunda uygulamadan önce parenteral kullanım için tıbbi ürünler, partiküler madde varlığı ve renk değişimi bakımından kontrol edilmelidir.

Spesifik uygulama talimatları.

Seçilecek kesin konsantrasyon, gerekli toplam günlük doza ve pompanın minimum infüzyon hızına bağlıdır. Lütfen, bütün spesifik öneriler için üreticinin kullanım kılavuzuna bakınız.

Seyreltme.

Kullanıcıların, 50, 500 veya 2000 mikrogram/ml'dan farklı konsantrasyon elde etmek istemesi durumunda İntratekal Baklofen, aseptik koşullar altında steril ve koruyucusuz enjeksiyonluk sodyum klorür çözeltisi içerisinde seyreltilmelidir.

Uygulama sistemleri.

Uzun dönemli intratekal baklofen uygulaması için birçok sistem kullanılmıştır. Bunların arasından doldurulabilir rezervuar ile donatılmış implante edilebilir sistemler olan ve -lokal veya genel anestezi durumunda- deri altına veya genellikle abdominal duvardaki bir bölgeye implante edilebilen AB tarafından onaylanmış pompalardan söz edilebilmektedir. Bu sistemler, subkutan olarak subaraknoid aralık içerisine geçen bir intratekal katetere bağlanmaktadır.

Bu sistemler kullanılmadan önce kullanıcılar; teknik spesifikasyonların ve rezervuarda baklofenin kimyasal stabilitesinin, intratekal baklofen uygulaması için gerekli koşulların yerine getirilmesini sağlamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

TRPHARM İlaç Sanayi Ticaret A.Ş.
Büyükdere Cad. Kanyon Ofis Bloğu. No:185 K:14
34394 Levent-Şişli/İSTANBUL
Tel: 0 212 386 31 52
Faks: 0 212 355 13 80

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2022/567

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.10.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ