

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Baclofen Sintetica 2 mg/ml infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Baclofen Sintetica 10 mg/5 ml infusioonilahus

1 ml infusioonilahust sisaldab 2 mg (2000 mikrogrammi) baklofeeni; 3,5 mg naatriumi.

1 ampull sisaldab 10 mg (10 000 mikrogrammi) baklofeeni; 17,5 mg naatriumi.

Baclofen Sintetica 40 mg/20 ml infusioonilahus

1 ml infusioonilahust sisaldab 2 mg (2000 mikrogrammi) baklofeeni; 3,5 mg naatriumi.

1 ampull sisaldab 40 mg (40 000 mikrogrammi) baklofeeni; 70 mg naatriumi.

INN. *Baclofenum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus.

Selge ja värvitu lahus ampullides.

Lahuse pH on vahemikus 5,5 kuni 6,8.

Lahuse osmolaarsus on vahemikus 270 kuni 300 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

- patsientidele, kellel on trauma, hulgiskleroosi või teiste pea- ja seljaaju kahjustuste tagajärjel tekkinud raske krooniline spastilisus, mis ei allu ravile suukaudse baklofeeni või teiste suukaudsete antispastiliste ravimitega ja/või neile patsientidele, kellel avalduvad talumatud kõrvaltoimed efektiivsete suukaudsete annustega ravimisel.
- intratekaalne manustamine on efektiivne nendel täiskasvanutel, kellel on tserebraalset päritolu raske krooniline spastilisus, mis on tekkinud nt tserebraalse halvatus, peajuutrauma või ajuvereringehäirete tagajärjel, kuid selle toime kliiniline kogemus on vähene.

Lapsed

4 kuni 18 aasta vanustele patsientidele, kellel on tserebraalset või spinaalset päritolu raske krooniline spastilisus (seotud vigastuse, hulgiskleroosi või teiste pea- ja seljaaju haigustega), mis ei allu ravile suukaudsete antispastiliste ravimitega (sh baklofeen) ja/või neile patsientidele, kellel avalduvad talumatud kõrvaltoimed efektiivsete suukaudsete annustega ravimisel.

4.2. Annustamine ja manustamisviis

Baklofeeni manustatakse intratekaalselt ühekordsete boolusannustena spinaalkateetri või lumbaalpunktsiooni kaudu ja pikaajaliseks kasutamiseks intratekaalse baklofeenravi pumpadega (EL-i sertifikaatiga pumbad). Optimaalse raviskeemi väljaselgitamiseks peab iga patsient kõigepealt läbima sõelumisfaasi intratekaalse boolusega, millele järgneb väga hoolikas individuaalse annuse tiitrimine ning alles seejärel säilitusravi. Baklofeeni võivad implanteeritud manustamissüsteemi kaudu

intratekaalselt manustada ainult vajalike teadmiste ja kogemustega arstid. Rangelt peab järgima pumba tootjate poolt antud spetsiifilisi juhiseid implanteeritava pumba implanteerimiseks, programmeerimiseks ja/või täitmiseks.

ELi sertifikaadiga pumpadega läbi viidud kontrolliga randomiseeritud uuringutes on intratekaalselt manustatud baklofeen olnud efektiivne. See manustamissüsteem on implanteeritav, täidetava mahutiga; implanteeritakse naha alla, enamikel juhtudel kõhu piirkonda. Süsteem on ühendatud intratekaalse kateetriga, mis kulgeb subkutaanselt subarahnoidaalruumi.

Annustamine

Testimise faas

Enne baklofeeni intratekaalset püsiinfundeerimist peab patsientidel tekkima positiivne ravivastus esialgse testimisfaasi käigus intratekaalselt manustatud prooviannusele. Ravivastuse esilekutsumiseks manustatakse prooviannus üldjuhul lumbaalpunktsiooni või intratekaalse kateetri abil. Patsiendid peavad olema enne söelumist infektsioonivabad, kuna süsteemne infektsioon võib olla takistuseks ravivastuse täpsel hindamisel. Algannus on üldjuhul 25 või 50 mikrogrammi. Annust suurendatakse tavaliselt 25 mikrogrammiste sammude kaupa vähemalt 24-tunniste intervallidega kuni ligikaudu 4...8 tundi kestva ravivastuse saavutamiseni. Annus tuleb manustada vähemalt ühe minuti jooksul vaheldumisi süstides ja aspireerides.

Testimise faasis kasutamiseks on saadaval väikeseannuselised (0,05 mg/ml, mis vastab 50 mikrogrammile/ml) ampullid.

Esimese annuse süstimise ajal peavad elustamisvahendid olema käepärast.

Ravivastus loetakse positiivseks patsientidel, kellel ilmneb märkimisväärne lihastoonuse langus ja/või krampide leevenemine.

Ülitundlikkus intratekaalsele baklofeenile on väga varieeruv. Täiskasvanul täheldati raske üleannustamise nähte (kooma) pärast ühekordse 25 mikrogrammise prooviannuse manustamist.

Patsientidele, kellel ei teki ravivastust 100-mikrogrammisele prooviannusele, ei tohi manustada rohkem annuseid ega määrata intratekaalset püsiinfusiooni. Selles faasis on hingamisfunktsiooni ja südamegevuse jälgimine hädavajalik, seda eriti kardiopulmonaalse haiguse ja hingamislihaste nõrkusega või bensodiasepiini tüüpi preparaatide või opiaatidega ravitavatel patsientidel, kellel on suurem oht respiratoorse depressiooni tekkeks.

Tiitrimisfaas

Kui patsiendi ravivastus intratekaalsele baklofeenile on prooviannustega kindlaks määratud, alustatakse sobiva manustamissüsteemiga intratekaalse infusiooniga. Infektsioon võib suurendada kirurgiliste tüsistuste riski ja raskendada annuse kohandamist.

Pärast implanteerimist tuleb esialgse ööpäevase annuse määramisel lähtuda testimise faasis saadud positiivse ravivastusega annusest ning see kahekordistada. Ravimit tuleb manustada 24 tunni jooksul, v.a juhud, kui boolusannuse toime kestab kauem kui 12 tundi. Viimasel juhul peab esialgne ööpäevane annus olema sarnane testimise faasis manustatud annusega ning seda tuleb manustada 24 tunni jooksul. Esimese 24 tunni jooksul ei tohi annust suurendada. Pärast esimese 24 tunni möödumist kohandatakse annust aeglaselt iga päev, kuni soovitud toime saabumiseni. Üleannustamise vältimiseks võib annust suurendada vaid 10...30% võrra. Tserebraalset päritolu spastilisusega patsiendid: pärast esimese 24 tunni möödumist kohandatakse annust aeglaselt iga päev, kuni soovitud toime saabumiseni. Üleannustamise vältimiseks võib annust suurendada vaid 5...15% võrra.

Programmeeritava pumba kasutamisel võib annust suurendada ainult kord iga 24 tunni järel. Kui kasutatakse mitteprogrammeeritavaid pumpasid, mis on ühendatud 76 cm kateetriga ning mille manustamiskiirus on 1 ml ööpäevas, on soovitatav ravivastuseid hinnata kord iga 48 tunni järel. Kui ööpäevast annust on märkimisväärselt suurendatud, kuid kliinilist toimet ei täheldata, tuleb kontrollida pumba tööd ja kateetri läbitavust.

Annustega üle 1000 mikrogrammi ööpäevas on kogemused piiratud.

Nii testimise faasi kui implanteerimisele järgneva tiitrimisperioodi jooksul tuleb patsiente hoolikalt jälgida raviasutuses, kus on tagatud vajalike seadmete ja personali kättesaadavus. Elustamisvahendid peavad olema koheselt kättesaadavad juhuks, kui tekib ükskõik milline eluohtlik reaktsioon või väga tõsine kõrvaltoime. Perioperatiivsete riskide vähendamiseks tohib pumba paigaldada ainult kogunud personaliga keskustes.

Säilitusravi

Kliiniline eesmärk on hoida lihastoonus võimalikult normaalsena ning minimeerida krampide esinemissagedust ja tugevust, samas vältides talumatute kõrvaltoimete indutseerimist. Kasutada tuleb madalaimat annust, mille abil saadakse adekvaatne ravivastus. Tulenevalt ravivastuse vähenemisest või haiguse progressioonist vajavad pikaajalist ravi saavad patsiendid optimaalse pikaajalise ravivastuse säilitamiseks järk-järgult suuremaid annuseid. Enamikul juhtudel stabiliseerub annus 1,5...2 raviaasta järel. Mõningase spastilisuse säilitamine on soovitav, et patsiendil ei tekiks halvatusetunnet. Lisaks võib mõningasest lihaspingest ja üksikutest krampidest olla abi vereringe toetamisel ning süvaveenitromboosi võimalikul ennetamisel.

Et säilitada piisav kontroll sümptomite üle, võib ööpäevast annust järk-järgult suurendada 10...30% võrra, kohandades pumba voolu ja/või Baclofen Sintetica kontsentratsiooni mahutis. Kõrvaltoimete tekkimisel võib ööpäevast annust ka 10...20% võrra vähendada.

Kui ootamatult osutub vajalikuks annuse märkimisväärne suurendamine, on selle põhjuseks ilmselt kateetriga seotud probleem (väändumine või paigalt nihkumine) või pumba tööriike.

Pikaajalise püsiinfusiooniga säilitusravi korral on intratekaalse baklofeeni annus vahemikus 10...1200 mikrogrammi ööpäevas. Enamikul patsientidel saavutatakse piisav ravivastus annusega vahemikus 300...800 mikrogrammi ööpäevas.

Ligikaudu 5% pikaajalisel ravil olevatest patsientidest muutuvad annuse suurendamise suhtes vastuvõtmatuks. See võib olla tingitud ravi ebaõnnestumisest. Soovituste andmiseks, kuidas tulla toime ravi ebaõnnestumisega, ei ole piisavalt kogemusi. Haiglates on selle ilmingu leevendamiseks mõnikord kasutatud „ravipuhkust“, mille käigus patsientide intratekaalse baklofeeni annust vähendatakse järk-järgult 2...4 nädala jooksul ning seejärel minnakse üle alternatiivsele spastilisuse ravimeetodile (nt intratekaalne säilitusaineteta morfiinsulfaat). Pärast seda perioodi võib vastuvõtlikkus intratekaalsele baklofeenile taastuda. Üleannustamise vältimiseks tuleb ravi uuesti alustamisel kasutada esialgset püsiinfusiooni annust ning seejärel jätkata tiitrimisfaasiga.

Üleminekul intratekaalselt baklofeenilt morfiinile ja vastupidi, tuleb olla ettevaatlik (vt „Koostoimed“).

Annuste hindamiseks, manustamissüsteemi nõuetekohase töö kontrollimiseks ning mis tahes kõrvaltoimete või infektsiooni tuvastamiseks tuleb patsienti regulaarselt kliiniliselt jälgida.

Ravi lõpetamine

Ravi tuleb lõpetada aegamööda, iga järgmist annust järk-järgult vähendades, välja arvatud üleannustamisega seotud erakorralised juhud. Intratekaalse baklofeeni manustamist ei tohi järsku katkestada (vt „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“).

Manustamine: erinõuded

Baclofen Sintetica 10 mg/5 ml, 40 mg/20 ml ja 10 mg/20 ml ampullid on spetsiaalselt välja töötatud kasutamiseks infusioonipumpadega.

Täpse kontsentratsiooni valikul tuleb lähtuda vajalikust ööpäevasest koguanusest ning samuti pumba minimaalsest infusioonikiirusest. Üksikasjalike soovituste leidmiseks tutvuda tootja kasutusjuhendiga.

Manustamisviis

Enamikul juhtudel manustatakse intratekaalset baklofeeni püsiinfusioonina kohe pärast implanteerimist. Kui patsiendi ööpäevane annus ja funktsionaalsus on stabiliseerunud, võib (tingimusel, et pump seda võimaldab) üle minna keerulisemale manustamisviisile, mis võimaldab optimaalset, kellaegadest sõltuvat spastilisuse kontrolli. Näiteks patsientidel, kelle krambihood sagenevad öösiti, võib vajalikuks osutada infusiooni tunni kiiruse suurendamine 20% võrra. Selline kohandatud infusioonikiirus tuleb programmeerida ligikaudu 2 tundi enne kliinilise toime oodatavat avaldumist.

Iga ampull on ainult ühekordseks kasutamiseks. Mitte korduvsteriliseerida.

Seda ravimpreparaati tuleb enne kasutamist visuaalselt kontrollida. Kasutada tohib ainult selget lahust, mis on praktiliselt tahkete osakesteta.

Kasutamise-/käsitlemisjuhend

Baclofen Sintetica on ette nähtud intratekaalseks süstimiseks ja püsiinfundeerimiseks ning selle manustamisel tuleb lähtuda vastava infusioonisüsteemi juhistest.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Testimise faas

4...< 18-aastastel patsientidel peab lumbaalpunktsiooniga manustatav esialgne prooviannus olema vahemikus 25...50 mikrogrammi ööpäevas. Annuse valikul tuleb lähtuda lapse vanusest ja mõõtmetest. Ravivastuseta patsientidel võib annust suurendada 25 mikrogrammini ööpäevas iga 24 tunni järel. Lastel ei tohi sõelumisfaasi maksimaalne annus ületada 100 mikrogrammi ööpäevas. Rakendatavad ohutusmeetmed on täiskasvanutel ja lastel ühesugused, palun vt testimise faasi lõik eespool.

Tiitrimisfaas

Soovitused on täiskasvanutel ja lastel ühesugused, palun vt tiitrimisfaasi lõik eespool.

Säilitusravi

Tserebraalset ja spinaalset päritolu spastilisusega lastel vanuses 4 kuni < 18 aastat on intratekaalse baklofeeni pikaajalise püsiinfusiooni esialgne säilitusannus vahemikus 25...200 mikrogrammi ööpäevas (mediaanannus 100 mikrogrammi ööpäevas). Esimese raviaasta jooksul kaldub ööpäevane koguanus tõusma, mistõttu tuleb säilitusannuse kohandamisel lähtuda individuaalsest kliinilisest ravivastusest. Annustega üle 1000 mikrogrammi ööpäevas on kogemused piiratud. Intratekaalse baklofeeni ohutus ja efektiivsus tserebraalset või spinaalset päritolu raske spastilisusega lastel vanuses alla 4 aasta ei ole tõestatud (vt ka lõik 4.4).

Neerukahjustus

Intratekaalse baklofeeniga ravi saavatel neerukahjustusega patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud. Kuna baklofeen eritub peamiselt neerude kaudu muutumatul kujul, tuleb olla ettevaatlik selle manustamisel neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele.

Maksakahjustus

Intratekaalse baklofeeniga ravi saavatel maksakahjustusega patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud. Annuse kohandamine ei ole soovitatav, kuna maksal puudub oluline roll baklofeeni metabolismis pärast baklofeeni intratekaalset manustamist. Seetõttu võib eeldada, et maksakahjustus ei mõjuta ravimi süsteemset ekspositsiooni.

Eakad

Kliinilistes uuringutes on intratekaalse baklofeeniga ravitud mitmeid üle 65-aastaseid patsiente, millega ei kaasnenud riskide suurenemist võrreldes nooremate patsientidega. Sellele vanuserühmale omaseid probleeme ei ole oodata, kuna annused tiitritakse individuaalselt.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Farmakoresistentne epilepsia.

Ravimpreparaadi manustamiseks ei tohi kasutada teisi manustamisteid (ainult intratekaalselt lubatud).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravikorraldus

Pumba võib implanteerida alles siis, kui patsiendi ravivastust baklofeeni intratekaalsele boolussüstele ja/või annuse tiitrimisele on rangelt hinnatud. Arvestades intratekaalse baklofeeni esialgse manustamise ja annuse kohandamisega seotud riskidega (üldine kesknärvisüsteemi funktsiooni depressioon, kardiovaskulaarne kollaps ja/või respiratoorne depressioon), tuleb ülalnimetatud toiminguid läbi viia ainult meditsiinilise järelevalve all ja keskuses, kus on saadaval kõik vajalikud seadmed kooskõlas lõigus „Annustamine ja manustamisviis” loetletud juhistega. Elustamisvahendid peavad olema kohe kättesaadavad juhuks, kui tekivad eluohtlikud üleannustamise sümptomid. Arstid peavad olema piisavalt kogenenud intratekaalsete infusioonidega läbiviidavas pikaajalises ravis.

Patsiendi jälgimine

Pärast pumba kirurgilist implanteerimist tuleb patsienti hoolikalt jälgida, eriti pumba kasutamise algaasis ja iga kord pärast manustamiskiiruse muutmist ja/või mahutis oleva baklofeeni kontsentratsiooni kohandamist, kuni patsiendi ravivastus infusioonile on vastuvõetav ja mõistlikkuse piires stabiliseerunud.

Sellise raviviisiga kaasnevatest riskidest peavad tingimata teadma nii patsiendid, ravi eest vastutavad arstid, kui kõik hooldajad. Kõik patsiendi ravi ja hooldusega seotud isikud peavad teadma ala- ja üleannustamise sümptomeid, mürgistuse puhul rakendatavaid meetmeid ning kodus kasutatavaid vajalikke meetmeid pumba ja sisestuskoha hoolduseks.

Peavigastusest tingitud spastilisusega patsientidel ei soovitata jätkata baklofeeni pikaajalise intratekaalraviga enne, kui spastilisuse sümptomid on stabiliseerunud (st vähemalt üks aasta pärast vigastust).

Testimise faas

Esialgse testimisfaasi käigus on respiratoorse ja kardiovaskulaarse funktsiooni jälgimine äärmiselt oluline, eriti juhul, kui patsiendil on lisaks kardiopulmonaalne haigus või hingamislihaste nõrkus ning samuti patsientidel, kes saavad samaaegselt bensodiasepiini või opiaadi tüüpi ravimeid, kuna neil juhtudel respiratoorse depressiooni risk suureneb.

Enne intratekaalse baklofeeni testimise faasi alustamist tuleb välistada kõik infektsioonid, kuna süsteemse infektsiooni korral ei pruugi intratekaalse baklofeeni süste ravivastusele antud hinnang olla tõene.

Põletikuline mass implanteeritud kateetri otsas: teatatud on juhtudest, mil implanteeritud kateetri otsa tekib põletikuline mass, mis võib põhjustada tõsiseid neuroloogilisi kahjustusi, sh halvatus. Ehkki nende tekkest on teatatud intratekaalse baklofeeni kasutamisel, ei ole neid MRT ega histopatoloogiliste uuringutega kinnitatud. Põletikulise massi tekkega seostatakse kõige sagedamini järgmisi sümptomeid: 1) ravivastuse nõrgenemine (spastilisuse tugevnemine, varem ravile allunud spastilisuse taastekkimine, ärajätunähud, nõrk ravivastus annuse suurendamisele või sagedaste või suurte annuste suurendamisele), 2) valu, 3) neuroloogiline defitsiit/düsfunksioon. Arstid peavad intraspinaalsel ravil olevaid patsiente hoolikalt jälgima mis tahes uute neuroloogiliste nähtude ja sümptomite osas. Arstid peavad oma äranägemisel otsustama, milline on patsiendi meditsiiniliste vajaduste seisukohast kõige asjakohasem jälgimisviis põletikulise massi prodromaalsete nähtude ja sümptomite tuvastamiseks. Eriti hoolikas tuleb olla patsientidega, keda ravitakse apteegis valmistatud, opioide sisaldavate ravimpreparaatide või -segudega. Põletikulisele massile viitavate uute neuroloogiliste nähtude või sümptomite ilmnemisel tuleb kaaluda konsulteerimist neurokirurgiga, kuna paljud põletikulise massi sümptomid ei erine eriti ägeda spastilisusega patsientidel esinevatest, haigusest tingitud sümptomitest. Mõnedel juhtudel võib vajalikuks osutuda pildindusprotseduur, millega saab põletikulise massi diagnoosi kas kinnitada või välistada.

Pumba implanteerimine

Enne pumba implanteerimist ei tohi patsiendil olla ühtegi infektsiooni, kuna nakkused võivad suurendada operatsioonijärgsete tüsistuste tekkeriski. Lisaks võib süsteemne infektsioon häirida annuse kohandamist. Paikne infektsioon või kateetri asukohamuutus võib samuti ravimi manustamist häirida, mille tagajärjel võib tekkida äge intratekaalse baklofeeni ärajätusündroom koos kaasnevate sümptomitega (vt „Ravi katkestamine”).

Mahuti täitmine

Mahutit peab täitma vastava koolituse ja täieliku erialase väljaõppega personal ning see peab toimuma kooskõlas tootja juhistega. Täitmiskordade vahelised intervallid tuleb hoolikalt välja arvestada vältimaks mahuti tühjenemist, kuna see võib põhjustada spastilisuse rasket taasteket või intratekaalse baklofeeni potentsiaalselt eluohtlikke ärajätusümptomeid (vt „Ravi katkestamine”). Mis tahes mikroobse saastumise või tõsiste kesknärvisüsteemi infektsioonide vältimiseks tuleb mahutit täita rangelt aseptilistes tingimustes. Pärast mahuti igat täitmis- või käsitlemiskorda tuleb seda teatud perioodi jooksul (lähtuvalt kliinilisest olukorrast) jälgida.

Äärmiselt ettevaatlik tuleb olla nende implanteeritavate pumpade täitmisel, mille ava tagab otsese juurdepääsu intratekaalsele kateetritele, kuna otse kateetrisse süstimine võib viia eluohtliku üleannustamiseni.

Annuse kohandamine: lisakommentaariid.

Intratekaalse baklofeeni kasutamisel tuleb olla ettevaatlik vältimaks liigset nõrkust või kukkumist, kui mõningane spastilisus on vajalik püsti seismiseks või kõndimisel tasakaalu hoidmiseks või juhtudel, mil spastilisus aitab kaasa normaalsele talitlusele. Vajalikuks võib osutada mõningase lihaspinge säilitamine ja üksikute krampide talumine, kuna sellest võib olla abi vereringe toetamisel ning süvaveenitromboosi võimalikul ennetamisel.

Võimaliku üleannustamise või soovimatute koostoimete ennetamiseks tuleb, kui vähegi võimalik, lõpetada kõigi samaaegselt kasutatavate spasmolüütikumide kasutamine, eelistatult enne intratekaalse baklofeeni infundeerimist ja hoolika meditsiinilise järelevalve all. Samas tuleb vältida samaaegselt kasutatavate spasmolüütikumide annuse järsku vähendamist või ravi katkestamist intratekaalse baklofeeni pikaajalise ravi ajal.

Ettevaatusabinõud patsientide erirühmades

Patsientidel, kelle tserebrospinaalvedeliku ringlus on aeglustunud, nt põletikust või traumast tingitud ummistuse tõttu, võib intratekaalse baklofeeni migratsiooni hilinemine vähendada antispastilise toime efektiivsust ja suurendada kõrvaltoimete tekkeriski.

Psühhoside, skisofreenia, segasusseisundite või *Parkinsoni tõvega* patsientide ravimisel intratekaalse baklofeeniga tuleb olla ettevaatlik ning neid tuleb rangelt jälgida iga kord, kui suukaudse baklofeeni manustamise järgselt täheldati nimetatud seisundite süvenemist.

Ravi ajal intratekaalse baklofeeniga on nõutav täiendavate suitsiidi riskiteguritega patsientide hoolikas jälgimine. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada vajadusest jälgida kliinilise halvenemise, suitsidaalse käitumise või mõtete või ebatavaliste käitumusmuutuste suhtes ning selliste sümptomite esinemisel kohe arstiabi otsida (vt lõik 4.8).

Eriti tähelepanelikult tuleb jälgida *epilepsiaga* patsiente, kuna ravimpreparaadi üleannustamisel või ärajätmisel, ja isegi intratekaalse baklofeeni terapeutiliste annustega säilitusravi ajal võivad aeg-ajalt tekkida krambihood.

Intratekaalse baklofeeni kasutamisel *autonoomse düsrefleksiaga* patsientidel tuleb olla ettevaatlik. Notsitseptiivne stimulatsioon või intratekaalse baklofeeni järsk katkestamine võib neid episoodide esile kutsuda.

Samuti tuleb ettevaatlik olla *tserebrovaskulaarse* või *respiratoorse puudulikkuse* korral, kuna baklofeen võib neid seisundeid süvendada.

Intratekaalsel baklofeenil puudub tõenäoliselt toime *kesknärvisüsteemiga mitteseotud põhihaigustele*, kuna ravimpreparaadi süsteemne biosaadavus pärast intratekaalset manustamist on märkimisväärselt madalam kui suukaudsel manustamisel.

Suukaudselt manustatava baklofeeni kasutamisel tehtud tähelepanekute põhjal on soovitatav olla ettevaatlik järgmistel juhtudel: mao ja kaksteistsõrmiksoole haavandite anamnees, eelnevalt diagnoositud sulgurlihase hüpertoonia, neerukahjustus.

Suukaudse baklofeeni kasutamisel on teatatud harva seerumi aspartaadi aminotransaminaasi (ASAT), aluselise fosfataasi ja vere glükoosisisalduse suurenemise juhtudest.

Ettevaatusabinõud lastel

Laste kehamass peab olema piisav pikaajaliseks infundeerimiseks vajaliku pumba implanteerimiseks. Intratekaalset baklofeeni võivad lastele määrata ainult vajalike teadmiste ja kogemustega arstid. Kliinilisi andmeid intratekaalse baklofeeni ohutuse ja efektiivsuse kohta alla nelja-aastastel lastel on väga piiratud hulgal.

Transkutaanse kateetri sisestamine pumba implanteerimise ajal ning perkutaanse endoskoopilise gastrostoomi (PEG) voolikute kasutamine suurendab lastel infektsioonide tekkeriski.

Neerukahjustus

Pärast baklofeeni suukaudset manustamist neerukahjustusega patsientidele on esinenud tõsiseid neuroloogilisi kõrvaltoimeid, seetõttu on soovitatav olla väga hoolikas, kui intratekaalset baklofeeni

manustatakse neerukahjustusega patsientidele. Vajalik võib olla annuse vähendamine, võttes arvesse patsiendi kliinilist seisundit või renaalse kliirensi vähenemise astet.

Eakad patsiendid

Intratekaalse baklofeeniga läbi viidud kliinilistes uuringutes on ravitud mõned üle 65-aastaseid patsiente, ilma et neil oleks tekkinud mingeid erilisi probleeme. *Eakatel* suureneb kõrvaltoimete esinemise tõenäosus suukaudse baklofeeni tiitrimisfaasis ja sama võib rakenduda ka intratekaalsele baklofeenile. Samas eeldatavalt ei teki eakate ravis mingeid erilisi probleeme, kuna optimaalse annuse valikul lähtutakse igast patsiendist eraldi.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 1 ml kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

Ravi katkestamine

Intratekaalse baklofeeni järsk, ükskõik millisel põhjusel katkestamine, mis väljendub suurenenud spastilisuse, sügeluse, paresteesia ja hüpotensioonina, on tingitud muu hulgas selliseid tüsistusi, nagu hüperaktiivne seisund, millega kaasnevad kiired ravile allumatud spasmid, hüpertermia ja sümptomid, mis on kooskõlas maliigse neuroleptilise sündroomiga (MNS), nt segasusseisund ja lihasjäikus. Harvadel juhtudel on seisund progresseerunud epilepsiahoo / epileptilise seisundi, rabdomüolüüsi, koagulopaatia, mitme organi puudulikkuse ja surmani. Kõiki intratekaalset baklofeeni saavaid patsiente ohustab võimalik ärajätu risk. Mõned intratekaalse baklofeeni ärajätu kliinilised tunnused võivad meenutada autonoomset düsrefleksiit, infektsiooni (sepsis), maliigset hüpertermiat, maliigset neuroleptilist sündroomi (MNS) või muid hüpermetaboolse seisundi või ulatusliku rabdomüolüüsiga seostatavaid haigusseisundeid.

Patsiente ja hooldajaid tuleb nõustada mahuti täitmisvisiitide ajagraafikust kinnipidamise olulisuse osas ning teavitada baklofeeni ärajätunähtudest ja -sümptomitest, pöörates erilist tähelepanu ärajätusündroomi alguses tekkivatele nähtudele ja sümptomitele (nt priapism).

Enamikul juhtudel ilmnesid ärajätusümptomid mõne tunni jooksul pärast ravi katkestamist intratekaalse baklofeeniga. Sageli olid intratekaalse baklofeeniga ravi järsu katkestamise põhjusteks (muu hulgas) kateetri funktsioonihäired (eelkõige lahtitulek), äärmiselt väike kogus ravimit pumbamahutis ja pumba aku tühjenemine. Mõnedel juhtudel oli inimeksimus kas võimalikuks põhjuseks või mängis toetavat rolli. Intratekaalse baklofeeniga ravi järsu katkestamise ennetamiseks tuleb pöörata hoolikat tähelepanu infusioonisüsteemi programmeerimisele ja jälgimisele, täitmise graafikule/protseduuridele ning pumba häiresignaalidele.

Intratekaalse baklofeeni ärajätu soovitatav ravi on intratekaalravi taastamine samas või sarnases annuses nagu enne ravi katkestamist. Samas, kui kohe ei õnnestu intratekaalse manustamisega jätkata, võib ravi GABA-ergiliste agonistidega, nt suukaudse või enteraalse baklofeeni või suukaudsete, enteraalsete või intravenoossete bensodiasepiinidega ennetada potentsiaalselt eluohtlikke tüsistusi. Intratekaalse baklofeeni ärajätu progresseerumise pidurdamisel ei tohi lootma ainult suukaudsele või enteraalsele baklofeenile.

Äärmiselt oluline on rangelt kinni pidada pumba tootja antud implanteerimise, pumba programmeerimise ja/või mahuti täitmise juhistest.

Skolioos

Skolioosi teket või olemasoleva skolioosi halvenemist on täheldatud patsientidel, keda on ravitud intratekaalse baklofeeniga. Ravi ajal intratekaalse baklofeeniga tuleb jälgida skolioosi sümptomeid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Suukaudse baklofeeni samaaegne kasutamine levodopa/DDC inhibiitoriga põhjustas kõrvaltoimete riski suurenemist: nt nägemishallutsinatsioonid, segasus, peavalu ja iiveldus. Samuti on teatatud Parkinsoni tõve sümptomite halvenemisest. Seega tuleb rakendada ettevaatust, kui intratekaalset baklofeeni manustatakse patsientidele, kes saavad ravi levodopa/DDC inhibiitoriga.

Praegused kogemused ei ole piisavalt süstemaatilised prognoosimaks, millised võiksid olla intratekaalse baklofeeni ja teiste ravimite vahelised koostoimed.

Võimaliku üleannustamise või soovimatute koostoitete ennetamiseks tuleb, kui vähegi võimalik, lõpetada kõigi samaaegselt kasutatavate suukaudsete spasmolüütikumide kasutamine, eelistatult enne intratekaalse baklofeeni infundeerimist ja hoolika meditsiinilise järelevalve all.

Samas tuleb vältida samaaegselt kasutatavate spasmolüütikumide annuse järsku vähendamist või ravi katkestamist intratekaalse baklofeeni pikaajalise ravi ajal.

Ühel patsiendil põhjustas morfiini ja intratekaalse baklofeeni kombinatsioon hüpotsensiooni. Kooskasutamisel teiste ravimitega ei saa välistada düspnoe või teiste kesknärvisüsteemi sümptomite teket.

Teiste ainete intratekaalset koosmanustamist on katsetatud piiratud ulatuses ja selliste kombinatsioonide ohutuse kohta on vähe andmeid.

Alkoholi ja teiste sarnase mõjuga ühendite kesknärvisüsteemi tegevust pärssiv toime võib lisanduda intratekaalse baklofeeni toimele.

Samaaegne ravi suukaudse baklofeeni ja tritsükliliste antidepressantidega võib baklofeeni toimet tugevdada ja indutseerida tugevat lihahüpotooniat. Intratekaalse baklofeeni kasutamisel seda tüüpi kombinatsioonides tuleb olla ettevaatlik.

Suukaudse baklofeeni ja antihüpertensiivsete ainete kooskasutamine võib kiirendada vererõhu langust; vajalikuks võib osutada vererõhu jälgimine ja hüpertooniaravimi annuse kohandamine.

Intratekaalse baklofeeni ja üldanesteetikumide (nt fentanüül, propofool) kooskasutamine võib suurendada südame funktsioonihäirete ja krambihogude tekkeriski. Seega tuleb olla ettevaatlik anesteetikumide manustamisel intratekaalset baklofeeni saavatele patsientidele.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad adekvaatsed ja piisava kontrolliga uuringud rasedatel naistel. Baklofeen läbib platsentaarse barjääri. Intratekaalset baklofeeni ei tohi kasutada raseduse ajal, väljaarvatud juhul, kui oodatav kasu ületab võimalikud riskid lootele. Loomkatsetes on täheldatud suukaudselt manustatava baklofeeni teratogeenset toimet (vt lõik 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas ravimit on võimalik tuvastada määratavas koguses naiste rinnapiimas, keda ravitakse intratekaalse baklofeeniga. Suukaudsetes terapeutilistes annustes eritub toimeaine rinnapiima, kuid nii väikestes kogustes, et kõrvaltoimete teket imikul ei ole tõenäoliselt oodata.

Fertiilsus

Neljal protsendil hulgiskleroosiga patsientidest, keda raviti kuni ühe aasta jooksul suukaudse baklofeeniga, on palpeerimisel tuvastatud munasarja tsüste. Enamikul juhtudel taandusid tsüstid iseenesest, ehkki patsiendid jätkasid ravi. Osadel tavalistel naistel tekivad munasarjatsüstid iseeneslikult.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõnedel intratekaalse baklofeeniga ravi saavatel patsientidel on teatatud kesknärvisüsteemi (KNS) pärssivatest toimetest, nagu unisus ja sedatsioon. Teised loetletud kõrvaltoimed on ataksia, hallutsinatsioonid, diploopia ja ärajätusümptomid. Nende kõrvaltoimete patsientidel ei ole soovitatav juhtida autot ega töötada masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

Paljudel juhtudel ei ole võimalik tõestada põhjuslikku seost täheldatud kõrvaltoimete ja baklofeeni manustamise vahel, kuna enamikku teatatud kõrvaltoimetest võib seostada ka põhihaigusega. Mõned sageli teatatud reaktsioonid (unisus, pearinglus, peavalu, iiveldus, hüpotsensioon, hüpotoonia) näivad siiski olevat ravimiga seotud. Need kõrvaltoimed on üldjuhul mööduvad ja tekivad eelkõige testimise faasis või kontsentratsiooni muutmise korral.

Tabel 1.

Kõrvaltoimed on loetletud lähtuvalt MedDRA organsüsteemi klassidest.

Kõrvaltoimed on järjestatud lähtuvalt organsüsteemi klassidest ja esinemissagedusest; igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras, lähtuvalt järgmistest konventsioonidest: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

| | |
|---|--|
| <i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i> | |
| Aeg-ajalt | dehüdratsioon |
| <i>Psühhiaatrilised häired</i> | |
| Sage | depressioon, ärevus, agiteeritus |
| Aeg-ajalt | suitsiidimõtted, suitsiidikatsed (vt lõik 4.4), hallutsinatsioonid, paranoia, eufooriline meeleolu |
| Teadmata | düsfooria |
| <i>Närvisüsteemi häired</i> | |
| Väga sage | unisus (eriti testimisfaasis) |
| Sage | krambid, sedatsioon, pearinglus/uimasus, epileptilised krambihood (eriti ravi järsu katkestamise korral), peavalu, paresteesia, düsartria, letargia, unetus, segasusseisund/desorientatsioon |
| Aeg-ajalt | ataksia, mäluhäired, nüstagm |
| Tserebraalset päritolu spastilisusega patsientidel esineb krampe ja peavalu sagedamini kui spinaalset päritolu spastilisusega patsientidel | |
| <i>Silma kahjustused</i> | |
| Sage | kohanemishäired, hägune nägemine, diploopia |
| <i>Südame häired</i> | |
| Aeg-ajalt | bradükardia |
| <i>Vaskulaarsed häired</i> | |
| Sage | hüpotensioon |
| Aeg-ajalt | hüpertensioon, süvaveenitromboos, nahaõhetus, kahvatus |
| <i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i> | |
| Sage | respiratoorne depressioon, pneumoonia, düspnoe |
| Teadmata | bradüpnoe |
| <i>Seedetrakti häired</i> | |
| Sage | iiveldus/oksendamine, kõhukinnisus, suukuivus, kõhulahtisus, söögiisu vähenemine, süljeerituse suurenemine |
| Aeg-ajalt | iileus, düsfaagia, hüpogeusia |
| Tserebraalset päritolu spastilisusega patsientidel esineb iiveldust ja oksendamist sagedamini kui spinaalset päritolu spastilisusega patsientidel | |
| <i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i> | |
| Sage | urtikaaria, pruritus, näo või perifeerne ödeem |
| Aeg-ajalt | alopeetsia, hüperhidroos |
| <i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i> | |
| Väga sage | lihashüpotoonia (eriti testimise faasis – toime on mööduv) |
| Sage | lihaste hüpertoonia |
| Teadmata | skolioos (vt lõik 4.4) |
| <i>Neerude ja kuseteede häired</i> | |
| Sage | uriinipidamatus, uriinipeetus |
| Tserebraalset päritolu spastilisusega patsientidel esineb uriinipeetust sagedamini kui spinaalset päritolu spastilisusega patsientidel | |
| <i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i> | |
| Sage | seksuaalfunktsiooni häired (intratekaalne baklofeen võib takistada erektsiooni ja ejakulatsiooni. See toime taandub üldiselt pärast ravi lõpetamist intratekaalse baklofeeniga) |
| <i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i> | |

| | |
|-----------|--|
| Sage | asteenia, püreeksia, valu, külmavärinad |
| Aeg-ajalt | hüpotermia |
| Harv | ravimi manustamise ootamatu katkestamise tagajärjel tekkivad potentsiaalselt eluohtlikud ärajätusümptomid (vt „Ravi katkestamine”) |

Manustamissüsteemist tingitud kõrvaltoimeid (nt põletikuline mass implanteeritud kateetri otsas, kateetri paigalt nihkumine, paikne infektsioon, meningiit, süsteemi vales käsitsemisest tingitud üleannustamine) ei ole siin nimetatud.

Sõeluuringu ajal suurendas PEG-voolikute kasutamine lastel süvainfektsioonide esinemissagedust.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Patsient tuleb kogu ravi ajal hoolikalt jälgida mis tahes üleannustamise nähtude ja sümptomite osas, eriti esimese testimise faasis ja tiitrimisfaasis, kuid samuti ravi jätkamisel intratekaalse baklofeeniga pärast lühiajalist pausi.

Üleannustamise nähud võivad tekkida ootamatult või pärast peiteaega.

Üleannustamise sümptomid: tugev lihahüpotoonia, unisus, uimasus, pearinglus, sedatsioon, epileptilised krambihood, teadvuse kadu, ptüalism, hüpotermia, iiveldus ja oksendamine.

Tugeva üleannustamise korral võib tekkida respiratoorne depressioon, apnoe ja kooma.

Tõsine üleannustamine võib tekkida näiteks siis, kui kateetri sisu satub kateetri läbitavuse/asendi kontrollimise ajal kogemata intratekaalruumi. Üleannustamise teisteks võimalikeks põhjusteks on programmeerimisvead, liiga kiire annuse suurendamine ja samaaegne ravi suukaudse baklofeeniga. Uurida tuleb ka pumba funktsioonihäireid.

Ravi

Intratekaalse baklofeeni üleannustamise raviks ei ole spetsiifilist antidooti. Tavaliselt kasutatakse järgmisi meetmeid.

1) Pumpa jäänud baklofeen valatakse võimalikult kiiresti välja.

2) Vajadusel intubeeritakse respiratoorse depressiooniga patsient kuni ravimi eritumiseni.

Teatavad aruanded viitavad võimalusele, et füsostigmiini abil saab leevendada kesknärvisüsteemi kõrvaltoimeid, eriti unisust ja respiratoorset depressiooni.

Samas tuleb füsostigmiini intravenoosel süstimisel olla ettevaatlik, kuna see võib indutseerida epileptilisi krambihooe, bradükardiat ja südame juhteteede häireid. Kõigepealt võib teha proovisüsti, manustades 5...10 minuti jooksul intravenooselt 1...2 mg füsostigmiini. Selle aja jooksul peavad patsiendid olema range järelevalve all. Kui patsiendil tekib hea ravivastus, võib piisava respiratoorse funktsiooni tagamiseks manustada 30...60-minutiliste intervallide järelt 1 mg kordusannuseid.

Ülisuure üleannustamise korral ei pruugi füsostigmiinist abi olla ja vajalikuks võib osutuda patsiendil kunstliku hingamisaparaadi kasutamine.

Eeldusel, et lumbaalpunktsioon ei ole vastunäidustatud, võib mürgistuse algstaadiumis kaaluda 30...40 ml tserebrospinaalvedeliku väljutamist, et vähendada baklofeeni kontsentratsiooni tserebrospinaalvedelikus.

Kardiovaskulaarfunktsiooni toetamine. Krambihooegade ajal tehakse ettevaatlikult diasepaami intravenoosne süste.

Füsostigmiini kasutamine on soovitatav ainult ägeda, toetusravile allumatu toksilisuse korral. Lastele võib füsostigmiini manustada intravenooselt annuses 0,02 mg/kg, ületamata manustamiskiirust 0,5 mg minutis. Seda võib korrata iga 5...10 minuti järel kuni ravivastuse saabumiseni või kuni 2 mg koguannus on manustatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: üorelaksandid, teised tsentraalse toimega müorelaksandid, ATX-kood: M03BX01

Toimemehhanism

Baklofeen stimuleerib GABA_B (gamma-aminovõihape) retseptoreid, aeglustades seega mono- ja polüsünaptiliste reflekside ülekannet seljaajus.

Farmakodünaamilised toimed

Baklofeeni keemiline struktuur on analoogne neurotransmitteri inhibiitori GABA struktuuriga. Baklofeen ei muuda neuromuskulaarset ülekannet. Baklofeenil on antinotsitseptiivne toime. Neuroloogiliste haiguste korral, millega kaasnevad lihaskolekti spasmid, ei avaldu baklofeeni toime mitte ainult kontrollimatutele lihaskontraktsioonidele, vaid vähendab märkimisväärselt ka valulike spasmiide ja kloonuste intensiivsust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Baklofeen parandab patsientide liikuvust, tagades neile seega suurema autonoomia, ning aitab kaasa füsioteraapiale.

Baklofeen pärsib kogu kesknärvisüsteemi, põhjustades sedatsiooni, unisust ning samuti respiratoorset ja kardiovaskulaarset depressiooni.

Samuti on tõestatud, et baklofeenil on annusest sõltuv toime meeste erektsioonihäiretele GABA_B retseptori stimulatsiooni kaudu (vt lõik 4.8).

Intratekaalset baklofeeni võib vaadelda kui alternatiivi invasiivsetele neurokirurgilistele protseduuridele.

Otse intratekaalruumi manustatav baklofeen võimaldab spastilisuse ravi annustes, mis on vähemalt 400...1000 korda väiksemad, kui suukaudselt manustatavad annused.

Intratekaalne boolus

Ravimpreparaat hakkab üldjuhul toimima poole tunni kuni tunni möödumisel ühekordse intratekaalse annuse manustamisest. Maksimaalne spasmolüütiline toime saabub ligikaudu 4 tundi pärast annuse manustamist ja kestab 4...8 tundi. Toime algus, maksimaalne ravivastus ja selle kestus võib patsienditi varieeruda, sõltuvalt annusest, sümptomite raskusest ning manustamisviisist ja -kiirusest.

Püsiinfusioon

Baklofeeni spasmivastane toime algab 6...8 tundi pärast püsiinfusiooni alustamist ja maksimaalne toime saabub 24...48 tunni jooksul.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Järgmiste kineetiliste parameetrite tõlgendamisel tuleb arvestada intratekaalse manustamisviisi ja tserebrospinaalvedeliku aeglustunud ringlusega.

Imendumine

Infundeerimine otse tserebrospinaalvedelikku aitab vältida imendumisprotsesse ja võimaldab adsorbeeruval ravimpreparaadil toimida otse seljaaju dorsaalsarvel asuvatele retseptoritele.

Jaotumine

Pärast ühekordset intratekaalset boolussüstet / lühiajalist infusiooni on jaotusruumala vahemikus 22...157 ml (arvutamisel lähtuti tserebrospinaalvedelikus sisalduvast ravimikogusest). Intratekaalsel püsiinfundeerimisel ööpäevastes annustes 50...1200 mikrogrammi on baklofeeni püsikontsentratsioon lumbaalses tserebrospinaalvedelikus 130...1240 nanogrammi/ml. Lähtuvalt tserebrospinaalvedelikus hinnatud poolväärtusajast, saavutatakse püsikontsentratsioon tserebrospinaalvedelikus 1...2 päeva jooksul. Intratekaalse infundeerimise ajal ei ületa plasmakontsentratsioon 5 nanogrammi/ml, mis kinnitab, et baklofeen läbib hematoentsefaalbarjääri aeglaselt.

Eritumine

Pärast 50...136 mikrogrammi baklofeeni ühekordset intratekaalset boolussüstet / lühiajalist infusiooni jääb tserebrospinaalvedelikust eritumise poolväärtusaeg vahemikku 1...5 tundi. Tserebrospinaalvedelikust eritumise poolväärtusaega baklofeeni püsikontsentratsioonil ei ole välja selgitatud.

Tserebrospinaalvedeliku keskmine kliirens on nii pärast ühekordset boolussüstet kui implanteeritava pumba abil lumbaalsesse subarahnoidaalruumi püsiinfundeerimist ligikaudu 30 ml/h.

Intratekaalse püsiinfusiooni ajal (pärast püsikontsentratsiooni saavutamist) on baklofeeni kontsentratsioonigradient lumbaalse tserebrospinaalvedeliku ja subarahnoidaalsetes sopistustes asuva tserebrospinaalvedeliku võrdluses vahemikus 1,8 : 1 ja 8,7 : 1 (keskmine = 4 : 1). See on kliiniliselt oluline, kuna see tähendab, et alajäsemete spastilisust saab efektiivselt ravida ilma ülajäsemeid oluliselt mõjutamata ning närvisüsteemile avalduvast toimest tingitud kesknärvisüsteemi kõrvaltoimete arv on seega väiksem.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

Farmakokineetilised andmed pärast intratekaalse baklofeeni manustamist eakatele patsientidele puuduvad. Suukaudse ravimvormi ühekordse manustamise järgsed noorte täiskasvanute ja eakate võrdlusandmed näitavad, et eakatel patsientidel on eritumine aeglasem, kuid süsteemne ekspositsioon sarnaneb noorte täiskasvanute omale. Samas ei viita nende tulemuste ekstrapoleerimine mitmeaansuselise ravi andmete tõenäosusele, et noorte täiskasvanute ja eakate patsientide farmakokineetika võrdluses võiks olla märkimisväärseid erinevusi.

Lapsed

Lastel (8...18-aastased), kellele infundeeriti pikaajaliselt intratekaalset baklofeeni annuses 77...400 mikrogrammi ööpäevas, olid plasmakontsentratsioonid 10 nanogrammi/ml või alla selle.

Maksakahjustus

Farmakokineetilised andmed pärast intratekaalse baklofeeni manustamist maksakahjustusega patsientidele puuduvad. Samas, kuna maks ei oma baklofeeni dispositsioonis olulist rolli, ei ole tõenäoline, et ravimi farmakokineetika võiks maksakahjustusega patsientidel kliiniliselt olulisel määral muutuda.

Neerukahjustus

Farmakokineetilised andmed pärast intratekaalse baklofeeni manustamist neerukahjustusega patsientidele puuduvad. Kuna baklofeen eritub peamiselt neerude kaudu muutumatul kujul, ei saa neerukahjustusega patsientidel välistada muutumatul kujul ravimi akumulierumist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidega läbi viidud 2-aastane uuring (ravimit manustati suukaudselt) näitas, et baklofeen ei ole kartsinogeenne. Uuringu käigus täheldati annusest sõltuvat munasarjatsüstide tekke sagenemist ja neerupealiste hüpertroofia ja/või hemorraagia esinemissageduse vähemolulist suurenemist. Nende leidude kliiniline tähtsus on teadmata. *In vivo* ja *in vitro* mutageensuse analüüside põhjal mutageenne toime puudub.

Suurtes annustes suukaudselt manustatud baklofeen suurendab rottide loodetel nabasonga (ventraalsong) esinemissageduse suurenemist. Hiirtel teratogeenseid toimeid ei täheldatud.

Suurtes annustes suukaudset baklofeeni saanud rottide loodetel täheldati rinnakupiirkonna mittetäieliku luustumise juhtude sagenemist. Küülikute loodetel suurendasid baklofeeni suured suukaudsed annused esi- ja tagajäsemete falangeaalsete tuumade luustumatuse esinemissagedust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Dekstroos ja baklofeen on omavahel sobimatud, kuna nende ainete vahel tekib keemiline reaktsioon. **Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.**

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Baclofen Sintetica 2 mg/ml infusioonilahus (10 mg/5 ml)

I tüüpi värvitust klaasist 5 ml ampullid, millel on murdejoon ja violetne ringikujuline märgistus.
Karbis on 1, 5 ja 10 ampulli, milles on 5 ml lahust.

Baclofen Sintetica 2 mg/ml infusioonilahus (40 mg/20 ml)

I tüüpi värvitust klaasist 20 ml ampullid, millel on murdejoon ja roheline ringikujuline märgistus.
Karbis on 1 ampulli, milles on 20 ml lahust.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kogu allesjäänud ravim tuleb hävitada.

Kasutamise-/käsitlemisjuhend

Baclofen Sintetica on ette nähtud intratekaalseks süstimiseks ja püsiinfundeerimiseks ning selle manustamisel tuleb lähtuda vastava infusioonisüsteemi juhistest.

Baclofen Sintetica 10 mg/5 ml:

Baclofen Sintetica pakendi avamiseks hoidke seda mõlema käega ja keerake servi vastupidises suunas, kuni avamiseni

Stabiilsus

ELi sertifikaadiga pumpades on intratekaalne baklofeen stabiilne kuni 180 päeva jooksul.

Võimalusel tuleb parenteraalselt manustatavaid ravimpreparaate manustamiseelselt kontrollida tahkete osakeste ja värvimuutuse osas.

Spetsiifilised manustamisjuhised

Täpse kontsentratsiooni valikul tuleb lähtuda vajalikust ööpäevasest koguanusest ning samuti pumba minimaalsest infusioonikiirusest. Üksikasjalike soovitude leidmiseks tutvuge tootja kasutusjuhendiga.

Lahjendamine

Kui kasutajad soovivad manustada Baclofen Sintetica't teistes kontsentratsioonides kui 50, 500 või 2000 mikrogrammi/ml, tuleb ravimpreparaati lahjendada aseptilistes tingimustes steriilse ja säilitusaineteta naatriumkloriidi süstelahusega.

Manustamissüsteemid

Intratekaalse baklofeeni pikaajaliseks manustamiseks on kasutatud mitmeid erinevaid süsteeme. Neist võib mainida näiteks ELi sertifikaadiga pumpasid. Need täidetava mahutiga varustatud implanteeritavad süsteemid tuleb implanteerida (paikses või üldanesteesias) naha alla, enamasti kõhuseinas. Süsteemid ühendatakse intratekaalse kateetriga, mis kulgeb subkutaanselt subarahnoidaalruumi.

Enne nende süsteemide kasutamist peavad kasutajad veenduma, et tehnilised näitajad ning mahutis oleva baklofeeni keemiline stabiilsus oleks kooskõlas baklofeeni intratekaalse manustamise tingimustega.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Münster
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

964318

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.05.2018

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.01.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

jaanuar 2021