

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Baclofen Sintetica, 0,05 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Baclofen Sintetica, 0,05 mg/ml injektioneste, liuos

1 ml injektionesteliuosta sisältää 0,05 mg (50 mikrog) baklofeenia, 3,5 mg natriumia.

1 ampulli sisältää 0,05 mg (50 mikrog) baklofeenia, 3,5 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas ja väritön liuos ampulleissa.

Lioksen pH on 5,5–6,8.

Lioksen osmolaliteetti on 270–300 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Baclofen Sintetica on tarkoitettu vammasta, multippeliskleroosista tai muusta selkäytimen häiriöstä johtuvan vaikean, kroonisen spastisuuden hoitoon potilailla, jotka eivät vastaa suun kautta otettavaan baklofeeniin tai muihin suun kautta annettaviin antispastisiin lääkkeisiin ja/tai potilailla, jotka saavat tehokkaista, suun kautta otettavista annoksista liian voimakkaita haittavaikutuksia.

Baclofen Sintetica on tehokas hoito aikuisille, joilla on aivoperäistä, vaikeaa, kroonista spastisuutta, joka johtuu esimerkiksi CP-oireyhtymästä, aivovammasta tai aivoverenkiertohäiriöstä. Kliinistä kokemusta valmisteesta on kuitenkin rajallisesti.

Pediatriset potilaat

Baclofen Sintetica on tarkoitettu 4–17-vuotiaille potilaille, joilla on aivo- tai selkäydinperäistä (vamman, multippeliskleroosiin tai muuhun selkäydinsairauteen liittyvää) vaikeaa, kroonista spastisuutta ja jotka eivät vastaa suun kautta otettaviin antispastisiin lääkkeisiin (mukaan lukien suun kautta otettava baklofeeni) ja/tai jotka saavat tehokkaista, suun kautta otettavista annoksista liian voimakkaita haittavaikutuksia.

4.2 Annostus ja antotapa

Baclofen Sintetica -valmistetta käytetään yksittäisinä, boluksena annettavina testiannoksina (spinaalikatetrin kautta tai lumbaalipunktiona) ja jatkuvassa käytössä potilaaseen kiinnitettävän pumpun kautta, joka soveltuu Baclofen Sintetica -valmisteen jatkuvaan antamiseen intratekaalitalaan (EU-sertifioidut pumpput). Sopivan annostuksen määrittämiseksi jokaiselle potilaalle järjestetään aluksi seulonta, jossa annetaan intratekaalinen bolus. Sen jälkeen tehdään tarkka, yksilöllinen annostitus ennen ylläpito-hoidon aloittamista. Ainoastaan lääkärit, joilla on tarvittavat tiedot ja kokemusta, saavat antaa Baclofen Sintetica -valmistetta intratekaalisesti potilaaseen kiinnitettävän järjestelmän kautta. Pumpun kiinnittämiseen, ohjelmoimiseen ja/tai täyttämiseen liittyvät erityisohjeet ovat saatavilla pumpun valmistajalta, ja niitä on noudatettava tarkasti.

Intratekaalisesti annettavan baklofeenin teho on osoitettu satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa käytettiin EU-sertifioitua pumppua. Pumppu on potilaaseen kiinnitettävä lääkkeenantojärjestelmä: uudelleentäytettävä säiliö kiinnitetään ihon alle, yleensä vatsanpeitteisiin. Järjestelmä on yhteydessä intratekaalikatetriin, joka kulkee ihon alla subaraknoidaaliseen tilaan.

Annostus

Testivaihe

Ennen kuin baklofeenia aletaan antaa potilaalle jatkuvana intratekaalisena infuusiona, potilaan pitää saada alun testivaiheessa positiivinen vaste selkäydinnesteeseen annettavaan testiannokseen. Vasteen aikaansaamiseksi boluksena annettava testiannos annetaan yleensä lumbaalipunktiona tai intratekaalikatetrin kautta. Potilaalla ei saa olla infektiota ennen seulontaa, sillä systeeminen infektio voi estää vasteen täsmällisen arvioinnin. Aloitusannos on yleensä 25 tai 50 mikrog. Annosta nostetaan kerralla yleensä 25 mikrog:lla vähintään 24 tunnin välein, kunnes saavutetaan noin 4–8 tuntia kestävä vaste. Annos on injektoitava vähintään minuutin kestäväinä injektiona barbotage-menetelmällä.

Testivaihetta varten on saatavilla ampulleja, joiden vetoisuus on pieni (0,05 mg/ml eli 50 mikrogrammaa/ml). Elvytysvälineistön on oltava saatavilla ensimmäistä annosta annettaessa.

Potilaan katsotaan vastaavan hoitoon, jos hänen lihaskäntäytensä vähenee merkittävästi ja/tai lihasspasmien esiintymistiheys ja/tai vaikeusaste laskee merkittävästi.

Herkkyys selkäydinnesteeseen annettavalle baklofeenille vaihtelee suuresti. Vaikean yliannostuksen merkkejä (kooma) on havaittu aikuisella yhden 25 mikrog:n testiannoksen jälkeen.

Potilaille, jotka eivät vastaa 100 mikrog:n testiannokseen, ei saa antaa enempää annoksia, eikä jatkuvien intratekaalisten infuusioiden antaminen sovellu heille. Hengitys- ja sydäntoimintojen tarkka seuranta on tässä vaiheessa oleellista erityisesti potilailla, joilla on sydän- tai keuhkosairauksia tai jotka kärsivät hengityselinten lihasten heikkenemisestä sekä potilailla, joita on hoidettu bentsodiatsepiinisyntetisillä valmisteilla tai opiaateilla ja joilla on korkeampi hengityslaman riski.

Titrausvaihe

Kun potilaan hoitovaste Baclofen Sintetica -valmisteelle on saavutettu testiannoksilla, aloitetaan intratekaalisen infuusion antaminen sopivan järjestelmän avulla. Infektio voi lisätä leikkauskomplikaatioiden riskiä ja vaikeuttaa annoksen säätämistä.

Kiinnittämisen jälkeen vuorokautinen aloitusannos määritellään kaksinkertaistamalla testivaiheessa positiivisen vasteen antanut annos, ja se annetaan 24 tunnin aikana, paitsi jos boluksena annetun testiannoksen teho säilyy pidempään kuin 12 tuntia. Jälkimmäisessä tapauksessa vuorokautisen aloitusannoksen on oltava sama kuin testivaiheen annos, ja se on annettava 24 tunnin aikana. Annosta ei saa nostaa ensimmäisten 24 tunnin aikana. Ensimmäisten 24 tunnin jälkeen annosta sovitetaan hitaasti päivä kerrallaan, jotta haluttu teho saavutetaan. Yliannostuksen välttämiseksi annoksen lisäykset eivät saa ylittää 10–30 %. Potilaat, joilla on aivoperäistä spastisuutta: Ensimmäisten 24 tunnin jälkeen annosta sovitetaan hitaasti päivä kerrallaan, jotta haluttu teho saavutetaan. Yliannostuksen välttämiseksi annoksen lisäykset eivät saa ylittää 5–15 %.

Jos käytössä on ohjelmoitava pumppu, annosta saa nostaa vain kerran 24 tunnin välein. Jos käytössä on 1 ml/vrk kuljettava pumppu, jota ei voi ohjelmoida ja jossa on kiinni 76 cm:n katetri, on suositeltavaa, että vastetta arvioidaan vain 48 tunnin välein. Jos vuorokausiannosta on nostettu huomattavasti eikä kliinistä tehoa havaita, pumpun toiminta ja liuoksen esteetön kulku katetrissa pitää varmistaa.

Yli 1 000 mikrog:n vuorokausiannoksista on vain rajallisesti kokemusta.

Testivaiheessa ja kiinnittämistä seuraavan titrausvaiheenaikana potilaita pitää tarkkailla huolellisesti paikassa, jossa on tarvittava välineistö ja henkilökunta. Elvytysvälineistön on oltava välittömästi käyttövalmiina siltä varalta, että jokin reaktio uhkaa elintoimintoja tai hyvin vakavia haittavaikutuksia ilmenee. Jotta riskejä voidaan rajoittaa perioperatiivisessa vaiheessa, pumppu on kiinnitettävä keskuksessa, jonka henkilökunnalla on vastaavaa kokemusta.

Ylläpitohoito

Kliinisenä tavoitteena on ylläpitää mahdollisimman normaalia lihaskäntäytystä ja minimoida lihasspasmien esiintymistiheys ja vaikeusaste niin, että sietämättömiä haittavaikutuksia ei ilmene. Hoidossa on käytettävä pienintä mahdollista annosta, jolla riittävä hoitovaste saavutetaan. Hoitovasteen heikkenemisen tai sairauden etenemisen takia potilaat, jotka saavat jatkuvaa hoitoa, tarvitsevat vähitellen isompia annoksia optimaalisen pitkäaikaisen vasteen ylläpitämiseksi. Useimmissa tapauksissa annos vakiintuu 1,5–2 vuoden hoidon jälkeen. Jonkinasteisen spastisuuden säilyminen on toivottavaa, jotta potilaalle ei tule ”halvaantumisen” tunnetta. Lihaskäntäytyminen ja satunnaiset lihasspasmit voivat myös auttaa tukemaan verenkiertoa ja mahdollisesti estää syvän laskimotromboosin muodostumista.

Oireiden jatkuvan riittävän hallinnan saavuttamiseksi vuorokausiannosta voi nostaa asteittain 10–30 % säätämällä pumpun virtausta ja/tai Baclofen Sintetican pitoisuutta säiliössä.

Vuorokausiannosta voi pienentää 10–20 %, jos potilaalla on haittavaikutuksia.

Jos annosta on yllättäen tarpeen nostaa merkittävästi, se on merkki katettriiongelmosta (mutkalla tai irronnut) tai pumpun toimintahäiriöstä.

Intratekaalisesti annettavan baklofeenin annos pitkäkestoisessa ylläpito-hoidossa jatkuvalla infuusiolla on 10–1200 mikrog/vrk. Riittävä vaste saavutetaan useimmiten 300–800 mikrog:n vuorokausiannoksella.

Noin 5 % pitkäaikaista hoitoa saavista potilaista reagoi ajan myötä huonosti annoksen nostamiseen. Tähän voi olla syynä hoidon epäonnistuminen. Suosituksia hoidon epäonnistumisen käsittelyyn ei ole, sillä aiheesta ei ole riittävästi kokemusta. Ilmiötä on kuitenkin toisinaan hoidettu sairaalassa ”lääkeloman” avulla. Tällöin intratekaalisesti annettavan baklofeenin annosta pienennetään asteittain 2–4 viikon aikana ja siirrytään vaihtoehtoisin tapoihin hoitaa spastisuutta (esim. intratekaalisesti annettava säilytysaineeton morfiinisulfaatti). Tämän vaiheen jälkeen herkkyys intratekaalisesti annettavalle baklofeenille voi palautua. Hoito aloitetaan uudestaan jatkuvan infuusion aloitusannoksella, minkä jälkeen siirrytään yliannostuksen välttämiseksi titrausvaiheeseen.

Varovaisuutta tulee noudattaa, kun Baclofen Sintetica -valmisteesta siirrytään morfiinin käyttöön ja päinvastoin (ks. ”Yhteisvaikutukset”).

Säännöllinen kliininen seuranta on tarpeen potilaan annostarpeen arvioimiseksi, lääkkeenantojärjestelmän toimivuuden varmistamiseksi ja haittavaikutusten tai infektioiden havaitsemiseksi.

Hoidon keskeyttäminen

Yliannostukseen liittyviä hätätapauksia lukuun ottamatta hoito pitää keskeyttää vähitellen peräkkäisillä alenevilla annoksilla. Baclofen Sintetica -hoitoa ei saa keskeyttää äkillisesti (ks. ”Varoitukset ja varotoimet”).

Lääkkeen antaminen: erityisohjeita

Baclofen Sintetica -valmisteen 10 mg/5 ml:n, 40 mg/20 ml:n ja 10 mg/20 ml:n ampullit on kehitetty erityisesti infuusiopumppuja varten.

Valittava pitoisuus riippuu tarvittavasta vuorokausiannoksesta sekä pumpun hitaimmasta infuusionopeudesta. Katso erityissuosituksot valmistajan ohjekirjasta.

Antotapa

Baclofen Sintetica -valmistetta annetaan yleensä jatkuvana infuusiona heti pumpun kiinnittämisen jälkeen. Kun potilaan vuorokausiannos ja toimintakyky ovat vakaat, voidaan pumpusta riippuen alkaa käyttää monimutkaisempaa antotapaa, jotta spastisuutta voidaan hallita päivän aikana kuhunkin ajankohtaan sopivimmalla tavalla. Voi olla esimerkiksi tarpeen lisätä infuusionopeutta 20 %:lla potilaille, jotka saavat yöaikaan enemmän lihasspasmeja. Infuusionopeuden muutos pitää ohjelmoida noin 2 tuntia ennen toivottua kliinistä vaikutusta.

Kaikki ampullit ovat ainoastaan kertakäyttöön. Älä steriloi uudelleen.

Tämä lääkevalmiste pitää tarkastaa visuaalisesti ennen käyttöä. Käytä ainoastaan kirkasta liuosta, jossa ei ole hiukkasia.

Käyttöohjeet

Baclofen Sintetica on tarkoitettu annettavaksi intratekaalisena injektiona tai jatkuvana infuusiona kyseistä infuusiojärjestelmää koskevien ohjeiden mukaisesti.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkkeen laimentamiseen ennen lääkkeen antoa.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Testivaihe

Alussa lumbaalipunktiona annettava testiannos 4–17-vuotiaille on 25–50 mikrogrammaa/vrk lapsen iästä ja koosta riippuen. Jos potilas ei vastaa hoitoon, annosta voi nostaa 25 mikrogrammaa/vrk 24 tunnin välein.

Seulonmassa käytettävä annos ei saa ylittää pediatriassa potilailla 100 mikrogrammaa/vrk. Käytettävät turvatoimet ovat samat aikuisille ja lapsille. Katso Testivaihe-alkohta edellä

Titrausvaihe

Suosituksukset ovat samat aikuisille ja lapsille. Katso Titrausvaihe-alkohta edellä.

Ylläpitohoito

4–17-vuotiailla lapsilla, joiden spastisuus on aivo- tai selkäydinperäistä, Baclofen Sintetica -valmisteen pitkäaikaisen ja jatkuvan, infuusiona annettavan ylläpito-hoidon aloitusannos on 25–200 mikrogrammaa/vrk (mediaaniannos: 100 mikrogrammaa/vrk). Vuorokausiannos nousee usein ensimmäisen hoitovuoden aikana, ja sen vuoksi ylläpitoannosta pitää säätää yksilöllisen kliinisen vasteen mukaan. Yli 1 000 mikrog:n vuorokausiannoksen käytöstä on rajallisesti kokemusta.

Baclofen Sintetica -valmisteen turvallisuutta ja tehoa vaikean aivo- tai selkäydinperäisen spastisuuden hoidossa ei ole varmistettu alle 4-vuotiailla lapsilla (ks. myös kohta 4.4).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Tutkimuksia ei ole tehty Baclofen Sintetica -hoitoa saavilla potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta. Koska baklofeeni erittyy pääasiassa muuttumattomana munuaisten kautta, sitä tulee käyttää erityisen varoen sellaisten potilaiden hoitoon, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta.

Heikentynyt maksan toiminta

Tutkimuksia ei ole tehty Baclofen Sintetica -hoitoa saavilla potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta. Annoksen säätämistä ei suositella, sillä maksalla ei ole suurta merkitystä baklofeenin metaboliassa Baclofen Sintetica -valmisteen intratekaalisen antamisen jälkeen. Tästä syystä heikentyneen maksan toiminnan ei odoteta vaikuttavan systeemiseen lääkealtistukseen.

Iäkkäät henkilöt

Useita yli 65-vuotiaita potilaita on hoidettu Baclofen Sintetica -valmisteella kliinisissä tutkimuksissa, eivätkä heidän riskinsä olleet suuremmat nuorempiin potilaisiin verrattuna. Ikäryhmään liittyviä ongelmia ei ole odotettavissa, sillä annokset titrataan yksilöllisesti.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Farmakoresistentti epilepsia.

Lääkettä saa antaa ainoastaan intratekaalista reittiä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lääkehoidon hallinta

Pumpun voi kiinnittää vasta sitten, kun potilaan vaste boluksena selkäydinnesteeseen annettavaan baklofeeni-injektioon ja/tai annostitruukseen on arvioitu huolellisesti. Koska intratekaalisesti annettavan baklofeeni-hoidon aloittamiseen ja annoksen säätämiseen liittyy riskejä (yleinen keskushermoston toimintojen lamaantuminen, verenkiertokollapsi ja/tai hengityslama), nämä vaiheet on suoritettava valvotusti ja kohdassa ”Annostus ja antotapa” annettujen ohjeiden mukaisesti keskuksessa, jossa on tarvittavat laitteistot. Elvytysvälineistön on oltava välittömästi käyttövalmiina siltä varalta, että yliannostuksen oireet uhkaavat elintoimintoja. Lääkäreillä on oltava riittävästi kokemusta jatkuvasta hoidosta intratekaalisesti annettavilla infuusioilla.

Potilaan valvonta

Kun pumpu on kiinnitetty kirurgisesti, potilasta pitää tarkkailla huolellisesti. Huolellinen tarkkailu on tarpeen etenkin kun pumpua aletaan käyttää sekä joka kerta kun pumpun nopeutta ja/tai säiliössä olevan baklofeenin pitoisuutta säädetään, kunnes potilaan vaste infuusioon on riittävä ja kohtuullisissa rajoissa vakaa.

On ensiarvoisen tärkeää, että tämän hoitotavan riskit ovat tarkkaan potilaan ja häntä hoitavien lääkäreiden ja kaikkien hoitajien tiedossa. Kaikille potilaan hoitoon osallistuville henkilöille on kerrottava selvästi lääkkeen

ali- ja yliannostuksen oireista, myrkytystapauksessa tehtävistä toimenpiteistä sekä pumppuun ja katettrin sisäänmenokohtaan liittyvistä toimista, jotka on tehtävä kotona.

Potilaille, joiden spastisuus johtuu pään vammasta, ei suositella pitkäaikaista Baclofen Sintetica -hoitoa ennen kuin spastisuuteen liittyvät oireet ovat vakaat (eli vähintään vuoden kuluttua vamman saamisesta).

Testivaihe

Hengitys- ja verenkiertotoimintojen tarkka seuranta on tärkeää alun testivaiheen aikana, etenkin jos potilaalla on sydän- tai keuhkosairauksia tai hengityselinten lihasten heikkoutta tai jos potilas saa samanaikaisesti bentsodiatsepiini- tai opiaattityyppisiä lääkkeitä, sillä hengityslaman riski on näissä tapauksissa suurempi.

Kaikki infektiot on poissuljettava ennen kuin testivaihe Baclofen Sintetica -valmisteella voidaan aloittaa, sillä systeeminen infektio voi vääristää potilaan Baclofen Sintetica -injektiosta saaman vasteen arviointia.

Tulehdusmassa kiinnitetyn katettrin päässä: On raportoitu, että potilaalle kiinnitetyn katettrin päässä oleva tulehdusmassa voi aiheuttaa vakavan neurologisen häiriön, kuten halvauksen. Vaikka tapaukset on raportoitu Baclofen Sintetica -valmisteen käytön yhteydessä, niitä ei ole varmistettu magneettikuvauksen tai histopatologian avulla. Yleisimmät oireet, jotka liittyvät tulehdusmassaan ovat: 1) heikentynyt hoitovaste (spastisuuden voimistuminen, aikaisemmin hallinnassa olleen spastisuuden palautuminen, vieroitusoireet, heikko vaste annosten nostamiseen tai usein toistuviin tai suuriin annostuksen lisäyksiin), 2) kipu, 3) neurologiset puutosoireet/häiriöt. Kliinikoiden on tarkkailtava intraspinaalista hoitoa saavia potilaita huolellisesti uusien neurologisten merkkien tai oireiden varalta. Kliinikoiden pitää käyttää lääketieteellistä arviointikykyään potilaan tarpeisiin sopivimman seurantatavan määrittämisessä, jotta tulehdusmassaan liittyvät merkit ja oireet voidaan tunnistaa ennalta, etenkin jos potilaan käytössä on apteekissa sekoitettuja lääkkeitä tai opioideja sisältäviä sekoituksia. Jos potilaalla on uusia, tulehdusmassaan viittaavia neurologisia merkkejä tai oireita, on harkittava neurokirurgin konsultaatiota, sillä monet tulehdusmassasta johtuvat oireet eivät eroa oireista, joita vaikeaa spastisuutta sairastavilla potilailla on sairautensa vuoksi. Joissakin tapauksissa voi olla sopivaa vahvistaa tai poissulkea tulehdusmassan diagnoosi kuvantamisen avulla.

Pumpun kiinnittäminen

Potilaalla ei saa olla infektiota, kun pumppu kiinnitetään, sillä infektiot suurentavat leikkauksen jälkeisten komplikaatioiden riskiä. Systeeminen infektio voi lisäksi vaikeuttaa annoksen säätämistä. Paikallinen infektio tai väärin asetettu katetri voi myös aiheuttaa keskeytyksen lääkkeenannossa, minkä vuoksi Baclofen Sintetica -hoito loppuu äkillisesti ja aiheuttaa lopettamiseen liittyviä oireita (ks. ”Hoidon keskeytyminen”).

Säiliön täyttäminen

Säiliön saa täyttää ainoastaan koulutettu ja pätevä henkilökunta pumpun valmistajan ohjeiden mukaisesti. Täyttöjen väliset ajat pitää laskea huolellisesti, jotta säiliö ei pääse tyhjenemään. Säiliön tyhjeneminen voi johtaa vaikeaan spastisuuden palautumiseen tai mahdollisesti hengenvaarallisiin, Baclofen Sintetica -valmisteen lopettamiseen liittyviin oireisiin (ks. ”Hoidon keskeytyminen”). Säiliön saa täyttää ainoastaan aseptisissä olosuhteissa, jotta mikrobikontaminaatiolta ja vakavilta keskushermoston infektiolta voidaan välttyä. Jokaisen täytön tai säiliön käsittelyn jälkeen on järjestettävä potilaan kliinisen tilan mukainen seurantajakso.

Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa täytettäessä kiinnitettävää pumppua, jossa on suora portti intratekaaliseen katetriin, sillä injektion antaminen suoraan katetriin voi johtaa elintoiminnoille vaaralliseen yliannostukseen.

Annoksen säätö: lisäkommentit.

Baclofen Sintetica -valmistetta pitää käyttää varoen, jotta lihasjänteys ei heikkenisi liikaa, kun tietyn asteinen spastisuus on tarpeen ylös nousemiseen ja tasapainon ylläpitämiseen käveltäessä tai kun spastisuus vaikuttaa toimintakyvyn säilymiseen. Verenkierron tukemiseksi ja syvän laskimotukoksen muodostumisen ehkäisemiseksi voi olla tärkeää säilyttää jonkinasteinen lihasjänteys ja sallia satunnaisia lihasspasmeja.

Kaikki samanaikaisesti suun kautta otettavat antispasmodiset lääkitykset on mahdollisuuksien mukaan lopetettava valvotusti ennen Baclofen Sintetica -infuusion aloittamista, jotta mahdolliselta yliannostukselta ja haittavaikutuksilta voidaan välttyä. Jatkuvan Baclofen Sintetica -hoidon aikana samanaikaisen antispasmodisen lääkityksen äkillistä vähentämistä tai keskeyttämistä pitää kuitenkin välttää.

Erityisryhmiä koskevat varoitukset

Potilailla, joiden aivo-selkäydinnesteen kierto on hidastunut esimerkiksi tulehduksen tai vamman aiheuttaman tukoksen vuoksi, Baclofen Sintetica -valmisteen viivästynyt siirtyminen voi heikentää lääkkeen antispastista tehoa ja voimistaa haittavaikutuksia.

Potilailla, joilla on *psykoottisia häiriöitä, skitsofreniaa, sekavuustiloja* tai *Parkinsonin tauti*, Baclofen Sintetica -valmistetta tulee käyttää varovasti. Potilaita on myös valvottava tarkasti aina, kun tilan on havaittu huononevan suun kautta otettavan baklofeenin käyttämisen jälkeen.

Baclofen Sintetica -hoidon aikana on seurattava huolellisesti potilaita, joilla on ennestään itsemurhan riskitekijöitä. Potilaille ja heidän hoitajilleen on kerrottava, että kliinisen tilan pahenemisen, itsetuhoisen käyttäytymisen, itsetuhoisten ajatusten ja epätavallisten käytöksen muutosten merkkejä on tarkkailtava ja että terveydenhuollon ammattilaisen puoleen on käännyttävä heti, jos tällaisia oireita ilmenee (ks. kohta 4.8).

Erytystä huomiota tulee kiinnittää potilaisiin, joilla on *epilepsia*, koska heillä voi toisinaan esiintyä kouristuksia yliannostuksen tai lääkityksen keskeyttämisen yhteydessä sekä jopa Baclofen Sintetica -valmisteen ylläpito-hoidossa hoitoannoksia käytettäessä.

Baclofen Sintetica -valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on tai on ollut *autonomista dysrefleksiaa*. Nosiseptiivinen stimulaatio tai äkillinen Baclofen Sintetica -valmisteen käytön keskeyttäminen voi jouduttaa tällaisten oireiden ilmenemistä.

Varovaisuutta on noudatettava myös, jos potilaalla on *aivoverenkierron vajaatoiminta* tai *hengitysvaje*, sillä baklofeeni voi pahentaa näitä tiloja.

Baclofen Sintetica -valmisteele ei todennäköisesti ole vaikutusta *taustalla oleviin tauteihin, jotka eivät liity keskushermostoon*, sillä valmisteen systeeminen hyötyosuus on intratekaalisen antamisen jälkeen huomattavasti pienempi kuin suun kautta otettaessa.

Suun kautta otettavan baklofeenin käytön yhteydessä tehtyjen havaintojen perusteella varovaisuutta tulee noudattaa seuraavissa tapauksissa: annettaessa baklofeenia potilaille, joilla on tai on ollut maha-pohjukaissuolihaava sekä potilaille, joilla on sulkijalihaksen hypertonia tai munuaisten vajaatoiminta.

Suun kautta otettavan baklofeenin käytön yhteydessä on raportoitu harvoin SGOT-arvon (AST), alkalisen fosfataasin ja veren glukoosiarvojen nousua.

Pediatria potilaita koskevat varoitukset

Lapsen kehonpainon pitää olla riittävän suuri, jotta pumppu jatkuva infuusiota varten voidaan kiinnittää. Ainoastaan erikoislääkäri, jolla on tarvittavat tiedot ja kokemusta, saa määrätä intratekaalisesti annettavaa Baclofen Sintetica -valmistetta lapsille. Baclofen Sintetica -valmisteen turvallisuudesta ja tehosta alle 4-vuotiailla lapsilla on hyvin rajoitetusti kliinistä tietoa.

Transkutaaninen katettrin kiinnittäminen pumpun asentamisen yhteydessä sekä PEG-letkun käyttäminen lisäävät infektioiden esiintymistä lapsilla.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Suun kautta annetun baklofeenin käytön yhteydessä on havaittu vakavia neurologisia haittavaikutuksia potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Siksi Baclofen Sintetica -valmisteen käytössä näille potilaille on noudatettava erityisen suurta varovaisuutta. Potilaan kliininen tila tai heikentynyt munuaispuhdistuma voi olla tarpeen huomioida annosta pienentämällä.

Iäkkäät potilaat

Useita yli 65-vuotiaita potilaita on hoidettu intratekaalisesti annettavalla baklofeenilla kliinisissä tutkimuksissa ilman, että erityisiä ongelmia olisi ilmennyt. *Iäkkäillä potilailla* on suurempi todennäköisyys saada haittavaikutuksia suun kautta otettavasta baklofeenista annosta säädettyä, ja tämä saattaa päteä myös Baclofen Sintetica -valmisteeseen. Iäkkäiden potilaiden hoidossa ei kuitenkaan todennäköisesti ilmene erityisiä ongelmia, koska sopiva annos määritellään yksilöllisesti.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml, eli se on olennaisesti natriumiton.

Hoidon keskeytyminen

Selkäydinnesteeseen annettavan baklofeenihoidon äkillinen keskeytyminen mistä tahansa syystä ilmenee spastisuuden, kutinan, parestesian ja hypotension lisääntymisenä. Hoidon keskeytyminen on lisännyt jälkitiloja, kuten hyperaktiivinen tila, johon liittyy kontrolloimattomia lihasspasmeja, hypertermia ja neuroleptioireyhtymän tapaiset oireet, esim. sekava mielentila ja lihasjäykkyys. Harvinaisissa tapauksissa tämä on edennyt epileptisiin kohtauksiin/sarjakohtauksiin, rbdomyolyysiin, koagulopatiaan, monielinlähäirioon ja kuolemaan. Kaikilla baklofeenia intratekaalisesti saavilla potilailla on mahdollinen lääkkeen lopettamiseen liittyvä riski. Jotkin intratekaalisesti annettavan baklofeenin lopettamiseen liittyvät kliiniset tunnusmerkit voivat muistuttaa autonomista dysrefleksiaa, infektiota (sepsis), malignia hypertermiaa, neuroleptioireyhtymää tai muita tiloja, jotka liittyvät vilkastuneeseen aineenvaihduntaan tai voimakkaaseen rbdomyolyysiin.

Potilaille ja heidän hoitajilleen on kerrottava, että pumpun täyttöön liittyvien käyntien ajankohdat on suunniteltava ennakkoon ja että heidän täytyy tarkkailla, esiintyykö potilaalla baklofeenihoidon keskeytymiseen liittyviä merkkejä ja oireita, etenkin vieroitusoireyhtymän alkuvaiheen oireita (esim. priapismi).

Useimmissa tapauksissa vieroitusoireet ilmenevät muutaman tunnin kuluttua intratekaalisesti annettavan baklofeenihoidon keskeytyksestä. Yleisiä syitä sille, että intratekaalisesti annettava baklofeenihoito keskeytyi äkillisesti, olivat mm. katetrin toimintahäiriö (etenkin irtoaminen), erittäin vähäinen lääkemäärä pumpun säiliössä ja pumpun akun loppuminen. Joissakin tapauksissa syynä tai osasyynä oli inhimillinen virhe. Jotta intratekaalisesti annettavan baklofeenihoidon äkillinen keskeytyminen voidaan välttää, infuusiojärjestelmän ohjelmointiin ja valvontaan, täyttämisen aikataulutukseen/toimenpiteisiin ja pumpun hälytyksiin pitää kiinnittää erityishuomiota.

Keskeytynyttä intratekaalista Baclofen Sintetica -hoitoa suositellaan jatkamaan intratekaalisesti annettavan Baclofen Sintetica -valmisteen samalla tai lähes samalla annoksella kuin ennen hoidon keskeytymistä. Jos hoidon jatkaminen viivästyy, hoito GABA-ergisillä agonisteilla, kuten suun kautta tai enteraalisesti annettavalla baklofeenilla tai suun kautta, enteraalisesti tai laskimoon annettavilla bentsodiatsepiineillä, voi ehkäistä mahdollisesti hengenvaarallisia jälkitiloja. Suun kautta tai enteraalisesti annettavan baklofeenin ei voida luottaa yksinään pysäyttävän vieroitusoireita, joita selkäyttimeen annettavan baklofeenin keskeyttämisestä aiheutuu.

On erittäin tärkeää noudattaa tarkasti valmistajan ohjeita pumpun kiinnittämiseen, ohjelmoimiseen ja/tai säiliön täyttämiseen.

Skolioosi

Baclofen Sintetica -valmistetta saaneilla potilailla on raportoitu skolioosin puhkeamista tai aikaisemman skolioosin pahenemista. Baclofen Sintetica -hoidon aikana tulee tarkkailla skolioosin merkkejä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Suun kautta otettavan baklofeenin ja levodopan / dopadekarboksylaasin estäjän samanaikainen käyttö kasvatti haittavaikutusten riskiä (esim. näköharhat, sekavuus, päänsärky ja pahoinvointi). Parkinsonin taudin oireiden pahenemista on myös raportoitu. Siksi on noudatettava varovaisuutta, jos Baclofen Sintetica -valmistetta annetaan potilaille, jotka saavat levodopa / dopadekarboksylaasin estäjä -hoitoa.

Tämänhetkinen kokemus ei ole riittävän systemaattista Baclofen Sintetica -valmisteen ja muiden lääkitysten yhteisvaikutusten ennustamiseen.

Kaikki samanaikaisesti suun kautta otettavat antispasmodiset lääkitykset on mahdollisuuksien mukaan lopetettava valvotusti ennen Baclofen Sintetica -infusion aloittamista, jotta mahdolliselta yliannostukselta ja haittavaikutuksilta voidaan välttää.

Jatkuvan Baclofen Sintetica -hoidon aikana samanaikaisen antispasmodisen lääkityksen äkillistä vähentämistä tai keskeyttämistä pitää kuitenkin välttää.

Morfiinin ja intratekaalisen baklofeenin yhdistelmä on aiheuttanut yhdellä potilaalla hypotensiota. Dyspnean mahdollisuutta tai muita keskushermoston oireita ei voida poissulkea samanaikaisen käytön yhteydessä.

Muiden aineiden samanaikaista antamista selkäydinnesteeseen on testattu rajoitetussa määrin, ja tällaisten yhdistelmien turvallisuudesta tiedetään vain vähän.

Baclofen Sintetica -valmisteen keskushermostoa lamaava vaikutus voi voimistua alkoholin ja muiden samalla tasolla toimivien yhdisteiden vaikutuksesta.

Samanaikainen hoito suun kautta otettavalla baklofeenilla ja trisyklisillä masennuslääkkeillä voi voimistaa baklofeenin tehoa ja aiheuttaa huomattavaa lihashypotoniaa. Baclofen Sintetica -valmistetta on käytettävä varoen tämän tyyppisissä yhdistelmissä.

Koska suun kautta otettavan baklofeenin ja verenpainetta laskevien aineiden samanaikainen käyttö voi voimistaa verenpaineen laskua, verenpaineen seuranta ja verenpainetta laskevan lääkkeen annoksen säätäminen voi olla tarpeen.

Intratekaalisesti annettavan baklofeenin ja yleisanestesia-aineiden (esim. fentanyyli, propofoli) samanaikainen käyttö voi lisätä sydämeen liittyvien häiriöiden ja kouristusten riskiä. Anestesia-aineita pitää näin ollen antaa varoen potilaille, jotka saavat Baclofen Sintetica -valmistetta selkäydinnesteeseen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaana oleville naisille ei ole tehty asiaankuuluvia, riittävässä määrin kontrolloituja tutkimuksia.

Baklofeeni läpäisee veri-istukkaesteen. Baclofen Sintetica -valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos mahdolliset hyödyt ovat sikiölle mahdollisesti aiheutuvia riskejä suuremmat. Suun kautta otettavalla baklofeenilla on havaittu eläinkokeissa teratogeeninen vaikutus (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, voidaanko mitattavissa olevia määriä valmistetta havaita rintamaidossa, jos rintaruokkivaa naista hoidetaan Baclofen Sintetica -valmisteella. Suun kautta otettavilla hoitoannoksilla vaikuttava aine erittyy rintamaitoon, mutta niin pieninä määrinä, ettei imeväinen luultavasti saa haittavaikutuksia.

Hedelmällisyys

Munasarjakystia on löydetty tunnustelemalla noin 4 %:lla multippeliskleroosia sairastavista potilaista, joita hoidettiin suun kautta otettavalla baklofeenilla korkeintaan vuoden ajan. Useimmissa tapauksissa kystat katosivat itsestään, kun lääkkeen antamista potilaille jatkettiin.

Munasarjakystien tiedetään ilmaantuvan spontaanisti osalle normaalia naisväestöstä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Keskushermostoa lamaavia vaikutuksia, kuten uneliaisuutta ja sedaatiota, on raportoitu joillakin baklofeenia intratekaalisesti saaneilla potilailla. Muita lueteltuja haittavaikutuksia ovat ataksia, hallusinaatiot, kahtena näkeminen ja vieroitusoireet. Tällaisia haittavaikutuksia saavia potilaita on neuvottava olemaan ajamatta autoa ja käyttämättä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Syy-seuraussuhteen osoittaminen havaittujen haittavaikutusten ja baklofeenin käytön välillä on monissa tapauksissa mahdotonta, sillä useimmat raportoituista haittavaikutuksista voivat liittyä myös taustalla olevaan tautiin. Tästä huolimatta joillakin usein raportoituilla reaktioilla (uneliaisuus, heitehuimaus, päänsärky, pahoinvointi, hypotensio, hypotonia) vaikuttaa olevan yhteys lääkkeeseen. Nämä vaikutukset ovat yleensä ohimeneviä ja esiintyvät etenkin testivaiheessa tai pitoisuutta muutettaessa.

Taulukko 1

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n elinluokkajärjestelmän mukaisesti.

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan, ja ne on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden suhteen laskevassa järjestyksessä seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

| | |
|--------------------------------------|--|
| <i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i> | |
| Melko harvinaiset | elimistön kuivuminen |
| <i>Psyykkiset häiriöt</i> | |
| Yleiset | masennus, ahdistuneisuus, kiihtymys |
| Melko harvinaiset | itsemurha-ajatukset, itsemurhayritykset (ks. kohta 4.4), hallusinaatiot, vainoharhaisuus, euforinen mieliala |

| | |
|--|---|
| Tunteeton | dysforia |
| <i>Hermosto</i> | |
| Hyvin yleiset | uneliaisuus (etenkin testivaiheessa) |
| Yleiset | kouristukset, sedaatio, heitehuimaus/pyöritys, epileptiset kohtaukset (etenkin jos hoito keskeytetään äkillisesti), päänsärky, parestesia, dysartria, letargia, unettomuus, sekavuus/desorientaatio |
| Melko harvinaiset | ataksia, huonontunut muisti, nystagmus |
| Kouristuksia ja päänsärkyä esiintyy useammin potilailla, joiden spastisuus on aivoperäistä kuin niillä, joiden spastisuus on selkäydinperäistä. | |
| <i>Silmät</i> | |
| Yleiset | akkommodaatiohäiriöt, näön sumeneminen, diplopia |
| <i>Sydän</i> | |
| Melko harvinaiset | bradykardia |
| <i>Verisuonisto</i> | |
| Yleiset | hypotensio |
| Melko harvinaiset | korkea verenpaine, syvä laskimotukos, kasvojen ja kaulan punoitus, kalpeus |
| <i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i> | |
| Yleiset | hengityslama, pneumonia, dyspnea |
| Tunteeton | bradypnea |
| <i>Ruuansulatuselimistö</i> | |
| Yleiset | pahoinvointi/oksentelu, ummetus, suun kuivuminen, ripuli, ruokahaluttomuus, lisääntynyt syljen erityys |
| Melko harvinaiset | ileus, dysfagia, hypogeusia |
| Pahoinvointia ja oksentelua esiintyy useammin potilailla, joiden spastisuus on aivoperäistä kuin niillä, joiden spastisuus on selkäydinperäistä. | |
| <i>Iho ja ihonalainen kudος</i> | |
| Yleiset | nokkosihottuma, kutina, kasvojen tai perifeerinen edeema |
| Melko harvinaiset | kaljuus, hyperhidroosi |
| <i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i> | |
| Hyvin yleiset | lihashypotonia (etenkin testivaiheessa – ohimenevä haittavaikutus) |
| Yleiset | lihashypertonია |
| Tunteeton | skolioosi (ks. kohta 4.4) |
| <i>Munuaiset ja virtsatiet</i> | |
| Yleiset | virtsan karkailu, virtsaumpi |
| Virtsaumpea esiintyy useammin potilailla, joiden spastisuus on aivoperäistä kuin niillä, joiden spastisuus on selkäydinperäistä. | |
| <i>Sukupuolielimet ja rinnat</i> | |
| Yleiset | seksuaalihäiriöt (Intratekaalisesti annettava Baclofen Sintetica voi estää erektion saamisen ja ejakuloimisen. Tämä haittavaikutus korjaantuu yleensä, kun Baclofen Sintetica -hoito lopetetaan.) |
| <i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i> | |
| Yleiset | astenia, pyreksia, kipu, vilunväristykset |
| Melko harvinaiset | hypotermia |
| Harvinaiset | mahdollisesti hengenvaaralliset vieroitusoireet, jotka ilmenevät äkillisen lääkkeensaannin loppumisen seurauksena (ks. ”Hoidon keskeytyminen”) |

Tässä ei ole mainittu haittavaikutuksia, jotka johtuvat lääkkeen antamiseen käytettävästä järjestelmästä (esim. tulehdusmassa kiinnitetyn katetrin päässä, katetrin irtoaminen, paikallinen tulehdus, aivokalvotulehdus, järjestelmän virheellisen käytön aiheuttama yliannostus).

Seulontatutkimuksessa syviä infektioita esiintyi enemmän lapsilla, joilla oli PEG-letku.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto:

www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Potilasta on tarkkailtava koko hoidon ajan yliannostuksen merkkien ja oireiden varalta, etenkin alun testivaiheen ja titrausvaiheen aikana, mutta myös silloin, kun Baclofen Sintetica -hoitoa jatketaan lyhyen katkoksen jälkeen.

Yliannostuksen merkkejä voi tulla yllättäen tai huomaamattomasti.

Yliannostuksen oireita: voimakas lihashypotonia, uneliaisuus, heitehuimaus, pyöräytyminen, sedaatio, epileptiset kohtaukset, tajuttomuus, ptialismi, hypotermia, pahoinvointi ja oksentelu.

Suuren yliannostuksen yhteydessä esiintyy hengityslamaa, apneaa ja koomaa.

Vakava yliannostus voi aiheutua esimerkiksi siitä, että katetrin sisältö pääsee vahingossa intratekaaliseen tilaan katetrin läpäisevyyttä/paikkaa varmistettaessa. Muita mahdollisia yliannostuksen syitä ovat ohjelmointivirheet, liian nopea annoksen nostaminen ja samanaikainen hoito suun kautta otettavalla baklofeenilla. Myös pumpu on tutkittava toimintahäiriön varalta.

Hoito

Baclofen Sintetica -valmisteen yliannostukseen ei ole erityistä vastalääkettä. Yliannostustapauksessa toimitaan yleensä seuraavasti:

- 1) Poista jäljellä oleva baklofeeni pumpusta mahdollisimman nopeasti.
- 2) Jos potilaalla on hengityslama, intuboi tarvittaessa, kunnes lääke on poistunut.

Joidenkin raporttien mukaan fysostigmiinilla voidaan poistaa keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia, etenkin uneliaisuutta ja hengityslamaa.

Fysostigmiinia pitää kuitenkin injektoida laskimoon varoen, sillä se saattaa aiheuttaa epileptisiä kohtauksia, bradykardiaa ja sydämen johtumishäiriöitä. Fysostigmiinin antamista laskimoon voi testata 1–2 mg:n annoksella, joka annetaan 5–10 minuutin aikana. Potilasta tulee tarkkailla huolellisesti tänä aikana. Jos potilaan vaste on hyvä, 1 mg:n annoksia voidaan antaa 30–60 minuutin välein ventilaation ja vireyden ylläpitämiseksi. Fysostigmiini ei välttämättä toimi vaikeissa yliannostustapauksissa, ja potilaalle voidaan joutua antamaan teko hengitystä.

Jos lumbaalipunktio ei ole vasta-aiheinen, 30–40 ml aivo-selkäydinnesteestä voidaan tarvittaessa poistaa myrkytyksen varhaisessa vaiheessa, jotta baklofeenin pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä vähenee.

Kardiovaskulaaristen toimintojen ylläpitäminen. Kouristuskohtausten aikana: diatsepaamia varovasti IV-injektiona.

Fysostigmiinia suositellaan käytettäväksi ainoastaan vaikeissa myrkytystapauksissa, joissa ei saada vastetta tukea antavaan hoitoon. Lapsille fysostigmiinia voidaan antaa laskimoon 0,02 mg/kg korkeintaan 0,5 mg/min vauhdilla. Annoksen voi antaa 5–10 minuutin välein, kunnes terapeutinen teho saavutetaan tai yhteensä 2 mg on annettu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä:

Keskushermostoon vaikuttavat lihasrelaksantit

ATC-koodi: M03B X01

Vaikutusmekanismi

Baklofeeni hidastaa sekä mono- että polysynaptisen refleksin impulssin siirtoa selkäyttimeen stimuloimalla GABAB-reseptoreja.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Baklofeenin kemiallinen koostumus on läheistä sukua gamma-aminovoihapolle (GABA), joka on estävä välittäjäaine keskushermostossa.

Baklofeeni ei vaikuta neuromuskulaariseen transmissioon. Baklofeenilla on kipua lievittävä vaikutus. Neurologisissa sairauksissa, joihin liittyy luurankolihasen spastisuutta, baklofeenilla on edullinen vaikutus reflektoriseen kontraktioon, ja se lievittää selvästi kivuliaita spasmeja ja lihasnykäyksiä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Baklofeeni parantaa potilaan liikuntakykyä ja itsenäistä selviytymiskykyä sekä helpottaa fysioterapiaa.

Baklofeeni lamaa keskushermostoa yleisesti ja aiheuttaa sedaatiota, uneliaisuutta sekä hengityslamaa ja kardiovaskulaarista lamaa.

Baklofeenilla on myös osoitettu olevan annosriippuvainen miesten erektiokykyä heikentävä vaikutus GABAB-reseptorin stimulaation välityksellä (ks. kohta 4.8).

Baclofen Sintetica -valmistetta voidaan pitää vaihtoehtona destruktiivisille neurokirurgisille toimenpiteille.

Kun baklofeenia annetaan suoraan intratekaaliseen tilaan, voidaan spastisuuden hoitoon käyttää vähintään 400–1000 kertaa pienempiä annoksia kuin suun kautta otettavassa hoidossa.

Selkäydinnesteeseen annettava bolus

Lääkevalmiste alkaa yleensä vaikuttaa 0,5–1 tuntia sen jälkeen, kun intratekaalinen kerta-annos on annettu. Spasmolyttisen vaikutuksen huippu saavutetaan noin 4 tuntia annoksen antamisen jälkeen, ja vaikutuksen kesto on 4–8 tuntia. Vaikutuksen alkaminen, vasteen huippu ja vaikutuksen kesto voi vaihdella potilaiden välillä, ja ne riippuvat annoksesta, oireiden vaikeusasteesta ja lääkkeen antotavasta ja -vauhdista.

Jatkuva infuusio

Baklofeenin antispasmodinen vaikutus alkaa 6–8 tuntia jatkuvan infuusion aloittamisen jälkeen, ja sen huippu saavutetaan 24–48 tunnin kuluttua.

5.2 Farmakokineetiikka

Intratekaalinen antotapa ja aivo-selkäydinnesteen hidaskierto on huomioitava seuraavia kineettisiä parametrejä tulkittaessa.

Imeytyminen

Kun baklofeenia annetaan infuusiona suoraan selkäydinnesteeseen, imeytyminen voidaan välttää, ja aine pääsee kiinnittymällä kosketuksiin selkäytimen takasarven reseptorien kanssa.

Jakautuminen

Kerta-annoksena selkäydinnesteeseen annetun bolusinjektion/lyhytaikaisen infuusion jälkeen jakautumistilavuus on 22–157 ml aivo-selkäydinnesteen pitoisuuksista mitattuna. Jatkovana intratekaalisena infuusiona annettaessa 50–1 200 mikrog:n vuorokausiannoksilla saavutetaan baklofeenin vakaa tila, jossa pitoisuus on lumbaalisesti mitatussa aivo-selkäydinnesteessä 130–1240 nanog/ml. Aivo-selkäydinnesteestä mitatun puoliintumisajan perusteella aivo-selkäydinnesteen vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 1–2 vuorokaudessa. Intratekaalisesti annettavan infuusion aikana plasmapitoisuudet eivät ylitä 5 nanog/ml, mikä vahvistaa baklofeenin kulkeutumisen veri-aivoesteen läpi olevan hidasta.

Eliminaatio

Kun baklofeenia annetaan selkäydinnesteeseen 50–136 mikrog:n annos kertaboluksena/lyhytaikaisena infuusiona, aivo-selkäydinnesteen eliminaation puoliintumisaika on 1–5 tuntia. Baklofeenin eliminaation puoliintumisaikaa aivo-selkäydinnesteessä ei ole määritelty vakaassa tilassa.

Keskimääräinen aivo-selkäydinnesteen puhdistuma on noin 30 ml/h, kun baklofeenia annetaan kerta-annos bolusinjektiona tai kun sitä annetaan kiinnitettävän pumpun avulla jatkuvana infuusiona lantion lukinkalvonalaisen tilaan.

Kun vakaa tila on saavutettu jatkuvaa intratekaalista baklofeeni-infusiota annettaessa, baklofeenin pitoisuusgradientti kasvaa 1,8 : 1 ja 8,7 : 1 välillä (keskiarvo = 4 : 1) lumbaalisen aivo-selkäydinnesteen ja lukinkalvonalaisen sisternaalisen aivo-selkäydinnesteen välillä. Tällä on kliinistä merkitystä, sillä alaraajojen spastisuutta voidaan näin ollen hoitaa tehokkaasti vaikuttamatta samalla merkittävästi yläraajoihin, ja

keskushermostoon liittyviä haittavaikutuksia esiintyy lääkkeen aivokeskuksiin liittyvän vaikutuksen vuoksi vähemmän.

Erityisryhmät

Läkkäät potilaat

Farmakokineettisiä tietoja Baclofen Sintetica -valmisteen vaikutuksesta iäkkäisiin potilaisiin ei ole saatavilla. Tiedot viittaavat siihen, että kun iäkkäille potilaille annetaan baklofeenia kerta-annoksena suun kautta, on heidän eliminaationsa hitaampi, mutta systeeminen altistus samankaltainen kuin nuorilla aikuisilla. Näiden tietojen pohjalta arvioituna useita annoksia käsittävässä hoidossa ei kuitenkaan vaikuta olevan merkittävää farmakokineettistä eroa nuorten aikuisten ja iäkkäiden potilaiden välillä.

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla (8–18-vuotiaat), jotka saivat baklofeenia intratekaalisesti jatkuvana infuusiona 77–400 mikrogrammaa vuorokaudessa, plasmapitoisuus oli korkeintaan 10 nanogrammaa/ml.

Heikentynyt maksan toiminta

Farmakokineettisiä tietoja Baclofen Sintetica -valmisteen vaikutuksesta potilaisiin, joilla on heikentynyt maksan toiminta, ei ole saatavilla. Koska maksan rooli baklofeenin eliminaatiossa on pieni, on epätodennäköistä, että baklofeenin farmakokinetiikka muuttuisi kliinisesti merkittävästi potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Farmakokineettisiä tietoja Baclofen Sintetica -valmisteen vaikutuksesta potilaisiin, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, ei ole saatavilla. Koska baklofeenin eliminaatio tapahtuu pääasiassa muuttumattomana munuaisten kautta, muuttumattoman lääkeaineen kertymistä ei voida poissulkea potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Baklofeenillä ei (suun kautta otettuna) todettu olevan karsinogeenistä vaikutusta kaksi vuotta kestäneessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa. Tutkimus osoitti annoksesta riippuvaa munasarjakystien lisääntymistä sekä vähemmän merkittävää lisämunuaisten suurentumista ja/tai verenvuotoja. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta. *In vivo* ja *in vitro* -mutageenisuustesteissä ei ole havaittu mutageenistä vaikutusta.

Suurina annoksina suun kautta otettu baklofeeni lisää napatyrätapauksia (vatsatyriä) rottien sikiöillä. Teratogeenisiä vaikutuksia ei ole havaittu hiirillä.

Suurina annoksina suun kautta otetun baklofeenin on havaittu lisäävän rintalastan epätäydellistä luutumista rottien sikiöillä. Suuret suun kautta otetut baklofeeniannokset lisäsivät myös etu- ja takaraajojen falangien ytimen luutumattomuutta kanien sikiöillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Dekstroosi ei ole yhteensopiva baklofeenin kanssa, koska näiden aineiden välillä syntyy kemiallinen reaktio.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

Mikrobiologise lta kannalta valmiste pitää käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytössä olevan valmisteen säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Baclofen Sintetica, 0.05 mg/ml Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön tyyppin I lasista valmistettu 2 ml:n ampulli, jossa jakouurre ja sininen merkkirengas.

5 ja 10 ampullin rasia. Ampullissa 1 ml liuosta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Jäljelle jäänyt tuote on hävitettävä.

Käyttöohjeet

Baclofen Sintetica on tarkoitettu annettavaksi intratekaalisena injektiona tai jatkuvana infuusiona kyseistä infuusiojärjestelmää koskevien ohjeiden mukaisesti.

Baclofen Sintetica -pakkauksen avaaminen: pitele pakkausta molemmin käsin ja käännä reunoja vastakkaisiin suuntiin, kunnes pakkaus avautuu.

Säilyvyys

Intratekaalisesti annettavan baklofeenin on todistettu säilyvän kiinnitettävissä, EU-sertifioituissa pumpuissa muuttumattomana 180 vuorokauden ajan.

Parenteraaliseen käyttöön tarkoitetut lääkevalmisteet pitää mahdollisuuksien mukaan tarkistaa ennen käyttöä partikkelien ja värimuutosten varalta.

Antamista koskevat erityisohjeet

Valittava pitoisuus riippuu tarvittavasta vuorokausiannoksesta sekä pumpun hitaimmasta infuusionopeudesta. Katso erityissuosituksen valmistajan ohjekirjasta.

Laimentaminen

Jos halutaan käyttää muita pitoisuuksia kuin 50, 500 tai 2 000 mikrog/ml, Baclofen Sintetica on laimennettava aseptisissä olosuhteissa steriiliin ja säilytysaineettomaan natriumkloridi-injektionesteliuokseen.

Lääkkeen antamiseen käytettävät järjestelmät

Selkäydinnesteeseen annettavan baklofeenin pitkäaikaiseen antamiseen on käytetty useita järjestelmiä. Näistä voidaan mainita EU-sertifioidut pumput, joissa on täytettävä säiliö. Pumppu kiinnitetään potilaille paikallispuudutuksessa tai nukutuksessa ihon alle tai taskuun yleensä vatsanpeitteisiin. Järjestelmä on yhteydessä intratekaalikatetriiniin, joka kulkee ihon alla subaraknoidaaliseen tilaan.

Ennen tällaisen järjestelmän käyttöä on varmistettava, että tekniset ominaisuudet sekä baklofeenin kemiallinen stabiilius säiliössä täyttävät intratekaalisesti annettavan baklofeenin edellyttämät ehdot.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Münster
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

35086

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 02-02-2018

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14-01-2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13-12-2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Baclofen Sintetica, 0,05 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Baclofen Sintetica, 0,05 mg/ml injektionsvätska, lösning

1 ml injektionsvätska, lösning, innehåller 0,05 mg (50 mikrogram) baklofen, 3,5 mg natrium.

1 ampull innehåller 0,05 mg (50 mikrogram) baklofen, 3,5 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar och färglös lösning i ampuller.

Lösningens pH är 5,5–6,8.

Lösningens osmolalitet är 270–300 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Baclofen Sintetica är avsett för behandling av svår, kronisk spasticitet till följd av trauma, multipel skleros eller andra ryggmärgssjukdomar hos patienter som inte svarar på peroralt baklofen eller andra peroralt administrerade spasmolytika och/eller hos patienter som upplever oacceptabla biverkningar vid effektiva perorala doser.

Baclofen Sintetica är en effektiv behandling för vuxna patienter som har svår, kronisk spasticitet med cerebralt ursprung t.ex. orsakad av cerebral pares, hjärnskada eller cerebrovaskulär händelse. Den kliniska erfarenheten är emellertid begränsad.

Pediatrisk population

Baclofen Sintetica är avsett för patienter i åldern 4–17 år med svår, kronisk spasticitet med cerebralt eller spinalt ursprung (associerad med skada, multipel skleros eller andra ryggmärgssjukdomar) och som inte svarar på peroralt administrerade spasmolytika (inklusive peroralt baklofen) och/eller som upplever oacceptabla biverkningar vid effektiva perorala doser.

4.2 Dosering och administreringsätt

Baclofen Sintetica är avsett för administrering i enstaka testbolusdoser (via spinalkateter eller som lumbalpunktion) och för kontinuerlig användning i implanterbara pumpar lämpliga för kontinuerlig administrering av Baclofen Sintetica i det intratekala rummet (EU-certifierade pumpar). För bestämning av lämplig dosering måste varje patient genomgå en initial screeningfas där en intratekal bolusdos administreras, följt av en noggrann, individuell dositering innan underhållsbehandling påbörjas. Endast läkare med erforderlig kunskap och erfarenhet får administrera Baclofen Sintetica intratekalt via implantationspump. Speciella instruktioner för implantation, programmering och/eller påfyllnad av pumpen finns tillgängliga från tillverkaren av pumpen och måste följas strikt.

Effekten av intratekalt administrerat baklofen har visats i randomiserade, kontrollerade prövningar med en EU-certifierad pump. Pumpen är ett implanterbart system för läkemedelsadministrering: en påfyllbar reservoar

implanteras under huden, vanligtvis i bukväggen. Systemet är kopplat till en intratekal kateter som går under huden in till subaraknoidalrummet.

Dosering

Testfas

Innan kontinuerlig intratekal infusion av baklofen påbörjas, måste patienterna ge positiv respons på en intratekalt given testdos under initial testfas. För att skapa respons ges en testbolusdos normalt som lumbalpunktion eller via intratekal kateter. Patienten ska vara infektionsfri innan testfasen inleds, eftersom en systemisk infektion kan förhindra en korrekt utvärdering av responsen. Startdosen är vanligtvis 25 eller 50 mikrogram. Dosen höjs normalt med 25 mikrogram med minst 24 timmars intervall tills responsen varar 4–8 timmar. Dosen ska injiceras under minst en minut med barbotage-metoden.

För testfasen finns tillgång till ampuller med liten volym (0,05 mg/ml dvs. 50 mikrogram/ml).

Återupplivningsutrustning ska vara till hands när den första dosen ges.

Patienter anses svara på behandlingen om muskeltonus minskar avsevärt och/eller frekvensen och/eller svårighetsgraden av muskelspasmer minskar avsevärt.

Känsligheten för intratekalt administrerat baklofen varierar betydligt. Tecken på svår överdosering (koma) har observerats hos en vuxen efter en testdos på 25 mikrogram.

Patienter som inte svarar på en testdos på 100 mikrogram ska inte ges ytterligare doser och kontinuerliga intratekala infusioner lämpar sig inte för dem. Noggrann monitorering av andnings- och hjärtfunktionen under den här perioden är väsentlig, särskilt hos patienter som har hjärt- eller lungsjukdomar eller som har försvagade muskler i andningssystemet samt hos patienter som har behandlats med bensodiazepinliknande produkter eller opiater och som löper en större risk för andningsdepression.

Titreringsfas

När positiv respons har nåtts med testdosen av Baclofen Sintetica, påbörjas administrering av den intratekala infusionen med hjälp av ett lämpligt administreringssystem. En infektion kan öka risken för kirurgiska komplikationer och försvåra dosjusteringen.

Efter implantationen bestäms den initiala totala dygnsdosen genom att dubbla den dos som gav positiv respons under testfasen. Denna dos ges under 24 timmar förutom om effekten av testbolusdosen varade längre än 12 timmar. I det senare fallet ska den dagliga startdosen vara samma som dosen under testperioden och den ska ges under 24 timmar. Dosen får inte höjas under de första 24 timmarna. Efter de första 24 timmarna justeras dosen långsamt dagligen så att den önskade effekten nås. För att undvika överdosering ska dosökningarna inte överskrida 10–30 %. Patienter som har spasticitet med cerebralt ursprung: Efter de första 24 timmarna justeras dosen långsamt dagligen så att den önskade effekten nås. För att undvika överdosering ska dosökningarna inte överskrida 5–15 %.

Om en programmerbar pump används, får dosen endast höjas en gång med 24 timmars intervall. Om man använder en icke-programmerbar pump som levererar 1 ml/dygn och som är kopplad till en kateter på 76 cm, rekommenderas det att responsen utvärderas med 48 timmars intervall. Om dosen har höjts betydligt och ingen klinisk effekt observeras, ska det säkerställas att pumpen fungerar ordentligt och att katetern levererar lösningen oförhindrad.

Det finns bara begränsad erfarenhet om dygnsdoser som överskrider 1 000 mikrogram.

Under testfasen och titreringsfasen efter implantation ska patienter monitoreras noga och nödvändig utrustning och personal ska finnas tillgänglig. Återupplivningsutrustning ska vara färdig att användas omedelbart om en livshotande reaktion eller mycket allvarliga biverkningar uppträder. För att begränsa riskerna under den perioperativa perioden, ska implantation av pumpen endast göras av personal med erfarenhet.

Underhållsbehandling

Det kliniska målet är att upprätthålla en så normal muskeltonus som möjligt och att minimera frekvensen och svårighetsgraden av muskelspasmer utan att orsaka oacceptabla biverkningar. Den minsta möjliga dosen som ger en tillräcklig behandlingsrespons ska användas. För att upprätthålla optimalt långsiktigt behandlingssvar för patienter som får långtidsbehandling behöver dosen ökas gradvis med tiden vid sjukdomsprogression eller minskad behandlingsrespons. I de flesta fall stabiliseras doseringen efter 1,5–2 års behandling. Det är önskvärt att någon grad av spasticitet bevaras så att patienten inte upplever känslan av ”förflamning”. Muskeltonus och enstaka muskelspasmer kan även bidra till att stödja blodcirkulationen och eventuellt förebygga bildning av djup ventrombos.

För att upprätthålla tillräcklig symtomkontroll kan dygnsdosen ökas gradvis 10–30 % genom att pumpflödet och/eller koncentrationen av Baclofen Sintetica i pumpreservoaren anpassas.

Dygnsdosen kan också minskas med 10–20 % om patienten får biverkningar.

Om en signifikant dosökning plötsligt blir nödvändig tyder det på en kateterkomplikation (veck eller lossnad) eller funktionsfel på pumpen.

Vid långvarig underhållsbehandling med kontinuerlig infusion används en intratekal baklofendos om 10–1200 mikrogram/dygn. En tillräcklig respons nås vanligen med en dygnsdos på 300–800 mikrogram.

Cirka 5 % av patienterna med långtidsbehandling reagerar med tiden dåligt på ökande doser. Detta kan bero på behandlingssvikt. Det finns inte tillräckligt med erfarenhet för att ge rekommendationer om hur behandlingssvikt ska hanteras. Detta fenomen har emellertid ibland behandlats på sjukhus med hjälp av tillfällig utsättning av läkemedlet. Då minskas dosen av intratekalt baklofen gradvis under 2–4 veckor och alternativa sätt att behandla spasticitet påbörjas (t.ex. intratekal morfinsulfat utan konserveringsmedel). Efter denna period kan känsligheten mot intratekalt administrerat baklofen återkomma. Behandlingen påbörjas på nytt med startdosen för kontinuerlig infusion varefter man fortsätter med titreringsfasen för att undvika överdosering.

Försiktighet ska iakttas vid övergång från intratekalt Baclofen Sintetica till morfin och tvärtom (se ”Interaktioner”).

Regelbunden klinisk monitorering är nödvändig för att utvärdera patientens dosbehov, att systemet för läkemedelsadministrering fungerar och för att upptäcka biverkningar eller infektioner.

Avbrott i behandling

Förutom i akuta situationer som gäller överdosering ska behandlingen avbrytas gradvis genom att dosen sänks successivt. Behandling med Baclofen Sintetica ska inte avbrytas plötsligt (se ”Varningar och försiktighet”).

Administrering: speciella instruktioner

Baclofen Sintetica--ampuller med 10 mg/5 ml, 40 mg/20 ml och 10 mg/20 ml har utvecklats speciellt för infusionspumpar.

Val av koncentration görs utifrån dygnsdosen och den lägsta infusionshastigheten hos pumpen. Se speciella rekommendationer i tillverkarens manual.

Administreringssätt

Baclofen Sintetica administreras vanligtvis som kontinuerlig infusion direkt efter implantationen av pumpen. När patientens dygnsdos och funktionsförmåga är stabila kan man, under förutsättning att pumpen tillåter det, övergå till ett mer komplext administreringssätt för att kunna reglera spasticiteten under dygnet på ett optimalt sätt. Det kan till exempel vara nödvändigt att öka infusionshastigheten med 20 % hos patienter som får mer muskelpasmer nattetid. Ändringen i infusionshastigheten ska programmeras cirka 2 timmar innan den önskade kliniska effekten.

Alla ampuller är endast för engångsbruk. Omsterilisera inte.

Detta läkemedel ska inspekteras visuellt före användning. Använd endast klar lösning som inte innehåller partiklar.

Bruksanvisning

Baclofen Sintetica är avsett att administreras som intratekal injektion eller kontinuerlig infusion i enlighet med anvisningarna för det infusionssystem som används.

För anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

Särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Testfas

Initial testdos till barn i åldern 4–17 år är 25–50 mikrogram/dygn beroende på barnets ålder och storlek. Dosen ges som lumbalpunktion. Om patienten inte svarar på behandlingen kan dosen höjas med 25 mikrogram/dygn med 24 timmars intervall. Hos pediatrika patienter ska den dos som används i testfasen inte överskrida 100 mikrogram/dygn. För barn gäller samma säkerhetsåtgärder som för vuxna. Se avsnittet Testfas ovan

Titreringsfas

För barn gäller samma rekommendationer som för vuxna. Se avsnittet Titreringsfas ovan.

Underhållsbehandling

För barn i åldern 4–17 år och som har spasticitet med cerebralt eller spinalt ursprung är den initiala underhållsdosen vid långvarig kontinuerlig infusion med Baclofen Sintetica 25–200 mikrogram/dygn (mediandos: 100 mikrogram/dygn). Den totala dygnsdosen behöver ofta ökas under det första behandlingsåret och underhållsdosen ska därför justeras i enlighet med den individuella responsen. Det finns begränsad erfarenhet av användning av större dygnsdoser än 1 000 mikrogram.

Säkerheten och effekten av Baclofen Sintetica vid behandling av svår spasticitet med cerebralt eller spinalt ursprung har inte fastställts hos barn under 4 år (se även avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Inga studier med Baclofen Sintetica har utförts hos patienter som har nedsatt njurfunktion. Eftersom baklofen huvudsakligen utsöndras oförändrat via njurarna, ska det användas med särskild försiktighet vid behandling av patienter som har nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Inga studier med Baclofen Sintetica har utförts hos patienter som har nedsatt leverfunktion. Ingen dosjustering rekommenderas, då levern inte har någon betydande roll för metabolismen av Baclofen Sintetica efter intratekal administrering. Nedsatt leverfunktion förväntas därmed inte påverka den systemiska läkemedelsexponeringen.

Äldre personer

Flera patienter över 65 år har behandlats med Baclofen Sintetica i kliniska prövningar och deras risker var inte större jämfört med yngre patienter. Speciella problem för denna patientgrupp förväntas inte eftersom doserna titreras individuellt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Läkemedelsresistent epilepsi.

Läkemedlet ska endast administreras intratekalt.

4.4 Varningar och försiktighet

Kontrollering av läkemedelsbehandling

Pumpen ska endast implanteras efter att patientens respons på den baklofeninjektion som administreras intratekalt som bolus och/eller dostitrering har utvärderats noggrant. Eftersom inledningen av behandling associeras med risker (generell CNS-depression, kardiovaskulär kollaps och/eller andningsdepression), ska dessa steg genomföras under övervakning i enlighet med anvisningarna i avsnittet ”Dosering och administreringssätt” på center med nödvändig utrustning tillgänglig. Återupplivningsutrustning ska vara färdig att användas omedelbart om symtom på överdosering hotar livsfunktionerna. Läkarna ska ha erforderlig erfarenhet av kontinuerlig behandling med intratekala infusioner.

Observation av patienten

Efter kirurgisk implantation av pumpen ska patienten observeras noga, särskilt när användningen av pumpen påbörjas för första gången samt varje gång när pumpens hastighet och/eller koncentrationen av baklofen i reservoaren justeras tills patientens respons på infusionen är tillräcklig och stabil inom rimliga gränser.

Det är av största vikt att patienten, behandlande läkare och alla vårdare känner till riskerna med detta behandlingssätt. Alla personer som deltar i vården ska informeras klart om symtom på under- och överdosering av läkemedlet, åtgärder som ska vidtas vid förgiftning samt åtgärder som ska vidtas hemma som gäller pumpen och kateterns införingsställe.

Långvarig behandling med Baclofen Sintetica till patienter vilkas spasticitet beror på en huvudskada rekommenderas endast efter det att symtom som förknippas med spasticiteten är stabila (dvs. minst ett åt efter att skadan uppstod).

Testfas

Noggrann monitorering av andnings- och kardiovaskulära funktioner krävs under den inledande testfasen, speciellt om patienten har hjärt- eller lungsjukdomar eller svaghet i respiratoriska muskler eller om patienten samtidigt får bensodiazepin- eller opiat-liknande läkemedel, eftersom risken för andningsdepression är större i dessa fall.

Alla infektioner ska uteslutas innan testfasen med Baclofen Sintetica kan påbörjas, eftersom en systemisk infektion kan försvåra utvärderingen av den respons som patienten får av Baclofen Sintetica-injektionen.

Inflammatorisk härd på spetsen av den implanterade katetern: Det har rapporterats att en inflammatorisk härd på spetsen av patientens implanterade kateter kan orsaka en allvarlig neurologisk störning, inklusive förlamning. Fastän fallen har rapporterats i samband med användning av Baclofen Sintetica, har de inte bekräftats med magnetundersökning eller med hjälp av histopatologi. De vanligaste symtomen som associeras med inflammatorisk härd är: 1) minskad behandlingsrespons (ökning av spasticitet, återkomst av spasticitet som tidigare varit väl kontrollerad, utsättningssymtom, dålig respons vid doshöjning eller frekventa eller stora dosökningar, 2) smärta, 3) neurologiska bortfallssymtom/dysfunktion. Läkare ska observera patienterna som får intraspinal behandling noga med avseende på nya neurologiska tecken eller symtom. Läkare ska efter medicinsk bedömning bestämma den lämpligaste observationsmetoden för att tidigt kunna upptäcka tecken och symtom på inflammatorisk härd, särskilt vid användning av läkemedel som har blandats på apotek eller blandningar som innehåller opioider. Hos patienter med nya neurologiska tecken eller symtom på inflammatorisk härd bör neurokirurgisk konsultation övervägas, eftersom många symtom på inflammatorisk härd inte skiljer sig från de symtom som en patient med allvarlig spasticitet upplever till följd av sin sjukdom. I vissa fall kan en diagnostisk avbildning vara lämplig för att bekräfta eller utesluta diagnosen inflammatorisk härd.

Implantation av pumpen

Patienten måste vara fri från infektion före implantationen av pumpen, eftersom infektioner ökar risken för komplikationer efter operationen. Därtill kan en systemisk infektion försvåra dosjusteringen. En lokal infektion eller kateter som har satts in på fel sätt kan orsaka stopp i läkemedelstillförseln vilket resulterar i att behandlingen med Baclofen Sintetica plötsligt avbryts med utsättningssymtom som följd (se "Avbrott i behandling").

Påfyllning av pumpreservoar

Pumpreservoaren ska endast fyllas på av utbildad personal i enlighet med tillverkarens instruktioner. Intervallerna mellan påfyllningar ska beräknas noggrant för att undvika tömning av reservoaren, eftersom detta kan medföra att grav spasticitet återkommer eller att de potentiellt livshotande symtom som kan uppstå vid plötsligt avbrytande av behandling med Baclofen Sintetica uppkommer (se "Avbrott i behandling"). Reservoaren ska endast fyllas under aseptiska förhållanden för att undvika mikrobiell kontaminering och allvarliga infektioner i det centrala nervsystemet. Efter varje påfyllning eller hantering av reservoaren, ska en uppföljningsperiod ordnas enligt patientens kliniska tillstånd.

Särskild försiktighet ska iakttas då man fyller en implanterbar pump utrustad med injektionsöppning som ger direkt tillträde till den intratekala katetern. Direktinjektion i katetern genom öppningen kan orsaka livshotande överdos.

Dosjustering: ytterligare kommentarer.

Baclofen Sintetica ska användas med försiktighet så att muskelspänningen inte blir för svag när en viss grad av spasticitet behövs för att patienten ska kunna stå upp och hålla balansen vid gående eller om spasticitet bidrar till bevarandet av funktionsförmågan. Det kan vara viktigt att behålla en viss grad av muskeltonus och

tillåta enstaka muskelpasmer för att stöda blodcirkulationen och eventuellt förebygga uppkomsten av en djup ventrombos.

Om möjligt ska behandling med alla samtidiga orala antispasmodiska läkemedel avslutas under medicinsk övervakning innan infusion med Baclofen Sintetica påbörjas så att eventuell överdosering och biverkningar kan undvikas. Emellertid ska plötslig minskning eller avbrytning av antispasmodisk behandling undvikas under kontinuerlig behandling med Baclofen Sintetica .

Varningar för särskilda populationer

Fördröjt flöde av Baclofen Sintetica kan minska läkemedlets antispasmodiska effekt och förstärka biverkningar hos patienter som har fördröjd cirkulation av cerebrospinalvätska på grund av exempelvis ett stopp som orsakats av infektion eller skada.

Hos patienter som lider av *psykotisk störning, schizofreni, förvirringstillstånd* eller *Parkinsons sjukdom* ska Baclofen Sintetica användas med försiktighet. Patienterna ska också hållas under noggrann övervakning, eftersom försämring av dessa tillstånd har observerats efter peroral administrering av baklofen.

Patienter med riskfaktorer för självmord sedan tidigare ska övervakas noggrant vid behandling med Baclofen Sintetica. Patienterna och deras vårdare ska informeras om behovet av att vara uppmärksamma på kliniska försämrings, självmordstankar eller -beteende samt ovanliga beteendeförändringar, och om att vård måste sökas omedelbart om sådana symtom uppstår (se avsnitt 4.8).

Patienter som har *epilepsi* kräver särskild övervakning eftersom de ibland kan få konvulsioner i samband med överdosering eller avbrytning av läkemedelsbehandlingen och även vid användning av terapeutiska doser av Baclofen Sintetica vid underhållsbehandling.

Särskild försiktighet ska iaktas vid användning av Baclofen Sintetica hos patienter som har eller har haft *autonom dysreflexi*. Nociceptiv stimulering eller abrupt utsättande av Baclofen Sintetica kan utlösa uppkomsten av sådana symtom.

Försiktighet ska också iaktas hos patienter med *cerebrovaskulär* eller *respiratorisk insufficiens*, eftersom baklofen kan förvärra dessa tillstånd.

Baclofen Sintetica har sannolikt ingen effekt på *bakomliggande ej CNS-relaterade sjukdomar*, eftersom produktens systemiska biotillgänglighet efter intratekal administrering är betydligt mindre än vid oral användning.

Baserat på observationer som gjorts vid användning av oralt baklofen ska försiktighet iaktas i följande fall: när baklofen ges till patienter som har eller har haft mag- eller duodenalsår samt till patienter som har sfinkterhypertoni eller nedsatt njurfunktion.

Ökat SGOT-värde (AST), alkalisk fosfatas och blodglukosvärde har rapporterats i sällsynta fall vid användning av oralt baklofen.

Försiktighetsåtgärder för pediatrika patienter

Barn bör ha tillräcklig kroppsvikt för att pumpen för kontinuerlig infusion ska kunna implanteras. Intratekal användning av Baclofen Sintetica hos barn och ungdomar bör endast förskrivas av specialläkare med erforderlig kunskap och erfarenhet. Det finns mycket begränsad mängd kliniska data om säkerheten och effekten av Baclofen Sintetica hos barn under 4 år.

Fästandet av en transkutan kateter i samband med implantationen av pumpen samt användning av en PEG-sond ökar förekomsten av infektioner hos barn.

Nedsatt njurfunktion

Allvarliga neurologiska biverkningar har observerats efter oral administrering av baklofen till patienter med nedsatt njurfunktion. Därför ska stor försiktighet iaktas när Baclofen Sintetica administreras till patienter med nedsatt njurfunktion. Det kan vara nödvändigt att minska dosen med hänsyn till patientens kliniska tillstånd eller lågt njurclearance.

Äldre patienter

Flera patienter över 65 år har behandlats med intratekalt baklofen i kliniska prövningar utan att särskilda problem har förekommit. *Äldre patienter* har en större sannolikhet att få biverkningar från oralt baklofen under titreringsfasen, och detta kan gälla även Baclofen Sintetica. Det är ändå osannolikt att särskilda problem skulle förekomma vid behandling av äldre patienter, eftersom dosen bestäms individuellt.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per milliliter, dvs. det är näst intill ”natriumfritt”.

Avbrott i behandling

Plötsligt avbrott i intratekal baklofenbehandling, av vilken orsak som helst, visar sig som ökning av spasticitet, klåda, parestesi och hypotension. Avbrott i behandlingen har ökat följdtilstånd, såsom hyperaktivt tillstånd med okontrollerade muskelspasmer, hypertermi och symtom som liknar malignt neuroleptikasyndrom, t.ex. förvirring och muskelstelhet. I sällsynta fall har symtomen förvärrats ytterligare till epileptiska anfall/status epilepticus, rabdomyolys, koagulopati, multiorgansvikt och död. Alla patienter som får intratekalt baklofen har en potentiell risk i samband med avbrott i behandlingen. Några av de kliniska utsättningssymtomen i samband med plötsligt avbrytande av intratekal behandling med baklofen kan likna autonom dysreflexi, infektion (sepsis), malign hypertermi, neuroleptikasyndrom eller andra tillstånd som är förknippade med ett hypermetabolt tillstånd eller omfattande rabdomyolys.

Patienterna och deras vårdare ska informeras om att tidpunkten för besöken för att fylla på pumpen ska planeras i förväg och att de ska vara uppmärksamma på utsättningssymtom och –tecken hos patienten, särskilt sådana symtom som uppträder strax efter att behandlingen har avbrutits (t.ex. priapism).

I de flesta fallen uppträdde utsättningssymtomen ett par timmar efter avbrottet i den intratekala baklofenbehandlingen. Vanliga orsaker till plötsligt avbrott i den intratekala tillförseln av baklofen var bl.a. funktionsstörning i katetern (speciellt lossnande), alltför låg läkemedelsvolym i pumpens reservoar samt tomt batteri i pumpen. I några fall var orsaken eller den bidragande orsaken den mänskliga faktorn. För att förhindra plötsliga avbrott i den intratekala baklofenbehandlingen krävs noggrann uppmärksamhet vid programmeringen och övervakningen av infusionssystemet, tidpunkterna/åtgärderna som gäller påfyllning och pumpens alarm. Lämplig behandling av utsättningssymtom vid plötsligt avbrott av intratekal behandling med Baclofen Sintetica är återinsättning av samma eller nästan samma dos av intratekal Baclofen Sintetica som användes innan avbrottet. Om tillförsel av intratekalt baklofen fördröjs kan behandling med GABA-agonister, såsom oralt eller enteralt baklofen eller orala, enterala eller intravenösa bensodiazepiner förhindra potentiellt livshotande följdtilstånd. Oralt eller enteralt administrerat baklofen som enda åtgärd bör ej ses som tillräckligt för att hindra uppkomst av utsättningssymtom efter plötsligt avbrytande av intratekalt baklofen.

Det är av yttersta vikt att följa tillverkarens instruktioner för implantation och programmering av pumpen och/eller påfyllning av reservoaren.

Skolios

Debut eller förvärrande av skolios har rapporterats hos patienter som behandlats med Baclofen Sintetica. Tecken på skolios bör övervakas noga vid behandling med Baclofen Sintetica.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av **oralt administrerat** baklofen och levodopa-/dopadecarboxylashämmare medförde en ökad risk för biverkningar (t.ex. visuella hallucinationer, förvirring, huvudvärk och illamående).

Förvärrade symtom vid Parkinsons sjukdom

har också rapporterats. Därför ska försiktighet iakttas när Baclofen Sintetica administreras till patienter som behandlas med levodopa-/dopadecarboxylashämmare.

Den nuvarande erfarenheten är inte tillräckligt systematisk för att kunna förutspå specifika interaktioner mellan Baclofen Sintetica och andra läkemedel.

Om möjligt ska behandling med alla samtidiga orala antispasmodiska läkemedel avslutas under medicinsk övervakning innan infusion med Baclofen Sintetica påbörjas, så att eventuell överdosering och biverkningar kan undvikas.

Emellertid ska plötslig minskning eller avbrytning av antispasmodisk behandling undvikas under kontinuerlig behandling med Baclofen Sintetica.

En kombination av morfin och intratekalt baklofen har orsakat hypotension hos en patient. Risk för dyspné eller andra symtom från det centrala nervsystemet kan inte uteslutas vid samtidig användning.

Samtidig administrering av andra substanser i cerebrospinalvätskan har testats i begränsad utsträckning. Informationen om säkerheten av sådana kombinationer är otillräcklig.

De dämpande effekterna på centrala nervsystemet (CNS) av alkohol och andra substanser som påverkar CNS kan förstärkas av Baclofen Sintetica .

Samtidig behandling med oralt baklofen och tricykliska antidepressiva läkemedel kan förstärka effekten av baklofen och orsaka betydande muskelhypotoni. Baclofen Sintetica ska användas med försiktighet vid denna typ av kombinationer.

Samtidig användning av oralt baklofen och blodtryckssänkande medel kan förstärka den blodtryckssänkande effekten, och därför kan det vara nödvändigt att kontrollera blodtrycket och justera dosen av det blodtryckssänkande läkemedlet.

Samtidig användning av intratekalt baklofen och läkemedel för generell anestesi (t.ex. fentanyl, propofol) kan öka risken för kardiovaskulära störningar och krampanfall. Således ska anestesiläkemedel ges med försiktighet till patienter som får Baclofen Sintetica intratekalt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata tillräckligt kontrollerade kliniska studier på gravida kvinnor. Baklofen passerar placentarriären. Baclofen Sintetica får endast användas under graviditet om den eventuella nyttan överväger den potentiella risken för fostret. Djurstudier har visat teratogen effekt av oralt administrerat baklofen (se avsnitt 5.3).

Amning

Det är okänt om produkten kan ses i bröstmjölken i en mätbar mängd om den ammande kvinnan behandlas med Baclofen Sintetica . Den aktiva substansen utsöndras i bröstmjolk med orala behandlingsdoser, men bara i så små mängder att spädbarnet förmodligen inte får biverkningar.

Fertilitet

Äggstockscystor har hittats vid palpation hos cirka 4 % av patienterna som hade multipel skleros och behandlades med oralt baklofen i upp till ett år. I de flesta fallen försvann cystorna spontant under den fortsatta behandlingen med baklofen.

Det är känt att äggstockscystor förekommer spontant hos en del av den normala kvinnliga populationen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

CNS-hämmande effekter som dåsighet och sedering har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med intratekalt baklofen. Övriga rapporterade biverkningar är bland annat ataxi, hallucinationer, dubbelseende och utsättningssymtom. Patienter som får sådana biverkningar ska instrueras om att inte köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I många fall går det inte visa kausalitet mellan de observerade biverkningarna och användningen av baklofen, eftersom de flesta rapporterade biverkningarna även kan associeras med den bakomliggande sjukdomen. Vissa biverkningar som rapporterats som vanliga (sömnighet, yrsel, huvudvärk, illamående, hypotension, hypotoni) verkar dock bero på läkemedlet. Dessa effekter är vanligtvis övergående och förekommer främst under testfasen eller i samband med koncentrationsförändringar.

Tabell 1

Biverkningarna listas enligt MedDRA-systemets organklasser.

Biverkningarna har klassificerats efter organklass och frekvens och de presenteras inom varje frekvensgrupp i ordningsföljd efter fallande svårighetsgrad på följande sätt: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

| | |
|---|---|
| <i>Metabolism och nutrition</i> | |
| Mindre vanliga | dehydrering |
| <i>Psykiska störningar</i> | |
| Vanliga | depression, ångest, agitation |
| Mindre vanliga | självordstankar, självmordsförsök (se avsnitt 4.4), hallucinationer, paranoia, eufori |
| Ingen känd frekvens | dysfori |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i> | sömnighet (speciellt under testfasen) |
| Mycket vanliga | |
| Vanliga | konvulsioner, sedation, svindel/yrsel, epileptiska anfall (speciellt om behandlingen avbryts plötsligt), huvudvärk, parestesi, dysartri, letargi, sömnlöshet, förvirring/desorientering |
| Mindre vanliga | ataxi, försämrad minnesförmåga, nystagmus |
| Konvulsioner och huvudvärk förekommer oftare hos patienter vilkas spasticitet har cerebralt ursprung än hos dem som har spasticitet med spinalt ursprung. | |
| <i>Ögon</i> | |
| Vanliga | ackommodationsstörningar, dimsyn, diplopi |
| <i>Hjärtat</i> | |
| Mindre vanliga | bradykardi |
| <i>Blodkärll</i> | |
| Vanliga | hypotension |
| Mindre vanliga | hypertension, djup ventrombos, rodnad, blekhet |
| <i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i> | |
| Vanliga | andningsdepression, pneumoni, dyspné |
| Ingen känd frekvens | bradypné |
| <i>Magtarmkanalen</i> | |
| Vanliga | illamående/kräkningar, förstoppning, muntorrhet, diarré, aptitlöshet, ökad salivering |
| Mindre vanliga | ileus, dysfagi, hypogeusi |
| Illamående och kräkningar förekommer oftare hos patienter vilkas spasticitet har cerebralt ursprung än hos dem som har spasticitet med spinalt ursprung. | |
| <i>Hud och subkutan vävnad</i> | |
| Vanliga | urtikaria, klåda, ansiktsödem eller perifert ödem |
| Mindre vanliga | alopeci, hyperhidros |
| <i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i> | |
| Mycket vanliga | muskelhypotoni (speciellt under testfasen – en övergående biverkning) |
| Vanliga | muskelhypertoni |
| Ingen känd frekvens | skolios (se avsnitt 4.4) |
| <i>Njurar och urinvägar</i> | |
| Vanliga | urininkontinens, urinretention |
| Urinretention förekommer oftare hos patienter vilkas spasticitet har cerebralt ursprung än hos dem som har spasticitet med spinalt ursprung. | |
| <i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i> | |
| Vanliga | sexuella störningar (intratekalt administrerat Baclofen Sintetica kan förhindra erektion och ejakulation. Denna biverkning är reversibel och |

| | |
|--|---|
| | effekten upphör vanligtvis när behandlingen med Baclofen Sintetica avslutas.) |
| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i> | |
| Vanliga | asteni, pyrexia, smärta, frossa |
| Mindre vanliga | hypotermi |
| Sällsynta | potentiellt livshotande utsättningssymtom till följd av ett plötsligt avbrott i läkemedelstillförseln (se ”Avbrott i behandling”) |

Här nämns inte biverkningar som beror på det system som används för läkemedelsadministreringen (t.ex. inflammatorisk härd på spetsen av den implanterade katetern, lossnandet av kateter, lokal infektion, hjärnhinneinflammation, överdosering på grund av felaktig användning av systemet).

Användning av en PEG-sond ökade förekomsten av djupa infektioner hos barn i en screeningsundersökning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats:

www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Patienten ska observeras under hela behandlingen för tecken och symtom på överdosering, speciellt i början under testfasen och titreringsfasen men också om behandlingen med Baclofen Sintetica återupptas efter ett kortare uppehåll.

Tecken på överdosering kan uppträda plötsligt eller smygande.

Symtom på överdosering: uttalad muskelhypotoni, dåsigheit, svindel, yrsel, sedation, epileptiska anfall, medvetslöshet, hypersalivation, hypotermi, illamående, kräkningar.

Andningsdepression, apné och koma förekommer i samband med en stor överdos.

Svår överdosering kan t.ex. uppstå som en följd av oavsiktlig administrering av innehållet i katetern i det intratekala rummet vid kontroll av kateterns öppenhet eller placering. Andra möjliga orsaker till överdosering är programmeringsfel, för snabb dosökning och samtidig behandling med oralt baklofen. Även pumpen ska inspekteras för eventuell funktionsstörning.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot för behandling av överdosering med Baclofen Sintetica. Vid överdosering utförs vanligtvis följande åtgärder:

- 1) Töm resterande baklofen från pumpen så snabbt som möjligt.
- 2) Om patienten har andningsdepression, intubera vid behov tills läkemedlet har eliminerats.

Enligt vissa rapporter är det möjligt att eliminera biverkningar från det centrala nervsystemet, speciellt dåsigheit och andningsdepression, med hjälp av fysostigmin.

Emellertid måste försiktighet iaktas om fysostigmin används intravenöst, eftersom det kan orsaka epileptiska anfall, bradykardi och överledningsrubbnings i hjärtat. Intravenös administrering av fysostigmin kan testas med en dos på 1–2 mg som ges under 5–10 minuter. Patientens ska övervakas noggrant under den här tiden. Om patientens respons är bra, kan doser på 1 mg ges med 30–60 minuters intervall för att bevara andning och vakenhet.

Fysostigmin fungerar inte alltid i svåra överdoseringsfall och det kan bli nödvändigt med artificiell ventilation. Om lumbalpunktion inte är kontraindicerad kan 30–40 ml av cerebrospinalvätskan avlägsnas på ett tidigt stadium vid förgiftning så att koncentrationen av baklofen minskar i cerebrospinalvätskan.

Upprätthållande av kardiovaskulära funktioner. Under krampanfall: diazepam med försiktighet som intravenös injektion.

Det rekommenderas att fysostigmin används endast vid svåra förgiftningsfall där ingen respons på stödbehandling nås. Till barn kan 0,02 mg/kg fysostigmin ges intravenöst med maximal hastighet på 0,5 mg/minut. Dosen kan administreras med 5–10 minuters intervall tills en terapeutisk effekt nås eller sammanlagt 2 mg har administrerats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:

Muskelavslappande medel, centralt verkande

ATC-kod: M03B X01

Verkningsmekanism

Baklofen hämmar både mono- och polysynaptisk reflexöverföring på spinal nivå genom att stimulera GABAB-receptorer.

Farmakodynamisk effekt

Den kemiska sammansättningen av baklofen är nära besläktad med gamma-aminosmörtsyra (GABA) som är en hämmande transmittor i det centrala nervsystemet.

Baklofen påverkar inte den neuromuskulära transmissionen. Baklofen har en smärtlindrande effekt. Vid neurologiska sjukdomar som är förknippade med spasticitet i skelettmuskler har baklofen en gynnsam påverkan på den reflektoriska kontraktionen, och det lindrar smärtsamma spasmer och muskelryckningar tydligt.

Klinisk effekt och säkerhet

Baklofen förbättrar patientens förmåga att röra sig och klara sig självständigt samt underlättar fysioterapi.

Baklofen hämmar det centrala nervsystemet generellt och orsakar sedation samt andningsdepression och kardiovaskulär depression.

Det har också visats att baklofen har en dosberoende effekt på erektionsförmågan hos män via GABAB-receptorstimulering (se avsnitt 4.8).

Baclofen Sintetica kan betraktas som ett alternativ till destruktiva neurokirurgiska ingrepp.

När baklofen administreras direkt i det intratekala rummet kan spasticiteten behandlas med minst 400–1 000 gånger mindre doser än vid oral behandling.

Intratekal bolus

Läkemedlets effekt börjar normalt 0,5–1 timme efter att den intratekala engångsdosen har administrerats. Den maximala spasmolytiska effekten nås cirka 4 timmar efter administreringen och effekten varar 4–8 timmar. När effekten börjar och när den maximala responsen nås samt hur länge effekten varar kan variera mellan patienter och de beror på dosen, svårighetsgrad av symptom och administreringsätt och -hastighet.

Kontinuerlig infusion

Den antispasmodiska effekten av baklofen inträder 6–8 timmar efter att den kontinuerliga infusionen har påbörjats och den maximala koncentrationen nås efter 24–48 timmar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Det intratekala administreringsättet och långsam cirkulation av cerebrospinalvätskan ska beaktas vid tolkning av de följande kinetiska parametrarna.

Absorption

Absorption kan undvikas när baklofen ges som infusion direkt i cerebrospinalvätskan och substansen kommer i kontakt med receptorer i ryggmärgens bakre horn genom att fastna på dem.

Distribution

Efter en intratekal engångsdos som bolusinjektion/kortvarig infusion är distributionsvolymen 22–157 ml vid mätning utifrån koncentrationen i cerebrospinalvätskan. Vid administrering av kontinuerlig intratekal infusion uppstår steady state av baklofen med dygnsdoser på 50–1 200 mikrogram, när koncentrationen vid mätning i lumbal cerebrospinalvätska är 130–1 240 nanogram/ml. Halveringstiden som har mätts från cerebrospinalvätska tyder på att steady state koncentrationen i cerebrospinalvätskan nås efter 1–2 dygn. Under intratekal infusion överskrider plasmakoncentrationen inte 5 nanogram/ml, vilket bekräftar att baklofen passerar blod-hjärnbarriären långsamt.

Eliminering

När en intratekal dos på 50–136 mikrogram av baklofen administreras som engångsbolus/kortvarig infusion är halveringstiden för eliminering i cerebrospinalvätskan 1–5 timmar. Halveringstiden för baklofens eliminering i cerebrospinalvätska har inte fastställts vid steady state.

Genomsnittlig clearance i cerebrospinalvätska är cirka 30 ml/h när en engångsdos av baklofen ges som bolusinjektion eller när baklofen administreras med hjälp av en fästbar pump som kontinuerlig infusion i det subaraknoidala rummet i höften.

När steady state har nåtts vid administrering av en kontinuerlig intratekal baklofeninfusion växer baklofens koncentrationsgradient mellan 1,8: 1 och 8,7: 1 (medelvärde = 4: 1) mellan den lumbala cerebrospinalvätskan och den subaraknoidala cisterna cerebrospinalvätskan. Detta är av klinisk betydelse, eftersom spasticitet i de nedre extremiteterna således kan behandlas effektivt utan samtidig betydlig påverkan på de övre extremiteterna, och läkemedlets verkningsätt på hjärncentra medför färre biverkningar i det centrala nervsystemet.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter

Inga farmakokinetiska data om effekten av Baclofen Sintetica är tillgängliga avseende äldre patienter. Informationen tyder på att elimineringen hos äldre patienter är långsammare vid administrering av en oral engångsdos, men den systemiska exponeringen är likartad som hos unga vuxna. Enligt en uppskattning som baserar sig på den här informationen finns det dock ingen signifikant farmakokinetisk skillnad vid flerdosbehandling mellan unga vuxna och äldre patienter.

Pediatrisk population

Pediatriska patienter (8–18 år) som behandlades med intratekalt baklofen som långvarig infusion med doseringen 77–400 mikrogram per dygn hade plasmakoncentrationer vid eller under 10 nanogram/ml.

Nedsatt leverfunktion

Inga farmakokinetiska data om effekten av Baclofen Sintetica är tillgängliga avseende patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom levern har en liten roll i elimineringen av baklofen, är det osannolikt att farmakokinetiken av baklofen kliniskt signifikant skulle förändras hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Inga farmakokinetiska data om effekten av Baclofen Sintetica är tillgängliga avseende patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom baklofen elimineras huvudsakligen oförändrad via njurarna kan ackumulering av oförändrat läkemedel inte uteslutas hos patienter med nedsatt njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

En två år lång studie på råttor (oral administrering) visade att baklofen inte har någon karcinogen effekt. Studien visade dosrelaterad ökning av äggstockscystor samt mindre betydlig hypertrofi och/eller blödningar i binjurarna. Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd. Ingen mutagen effekt har observerats i *in vivo* och *in vitro* -mutagenstudier.

Vid stora doser ökar oralt administrerat baklofen prevalensen av navelbräck (bukbräck) hos råttfoster. Teratogena effekter har inte observerats hos möss.

Det upptäcktes att vid oral administrering av stora doser ökar baklofen ofullständig benbildning av bröstbenet hos råttfoster. Stora orala baklofendoser ökade även ofullständig benbildning i kärnan av falanger i de främre och bakre extremiteterna hos kaninfoster.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Dextros är inte kompatibel med baklofen, eftersom en kemisk reaktion uppstår mellan dessa substanser.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

5 år

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden innan användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Baclofen Sintetica, 0.05 mg/ml Injektionsvätska, lösning

Ampuller på 2 ml av typ I klart färglöst glas med skåra och blå märkningsring.

Kartong med 5 och 10 ampuller. Varje ampull innehåller 1 ml lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Resterande läkemedel ska kasseras.

Bruksanvisning

Baclofen Sintetica är avsett att administreras som intratekal injektion eller kontinuerlig infusion i enlighet med anvisningarna för det infusionssystem som används.

För att öppna förpackningen med Baclofen Sintetica: håll förpackningen med båda händerna och vrid kanterna i motsatt riktning tills förpackningen öppnas.

Stabilitet

Intratekalt baklofen har visats vara stabilt i implanterbara, EU-certifierade pumpar i 180 dygn.

Om möjligt ska läkemedel som är avsedda för parenteral användning inspekteras före användning med avseende på partiklar och missfärgning.

Specifika instruktioner för administrering

Val av koncentration görs utifrån dygnsdosen och den lägsta infusionshastigheten hos pumpen. Se speciella rekommendationer i tillverkarens manual.

Spädning

Om andra koncentrationer än 50, 500 eller 2 000 mikrogram/ml önskas, ska Baclofen Sintetica spädas under aseptiska förhållanden med steril natriumklorid-injektionsvätska fri från konserveringsmedel.

Administreringssystem

Flera system har använts för långvarig intratekal administrering av baklofen. Av dem kan nämnas EU-certifierade pumpar med en påfyllbar reservoar, som implanteras under patientens hud eller i en ficka (vanligtvis i bukväggen) under lokal eller generell anestesi. Systemet är kopplat till en intratekal kateter som går under huden in till subaraknoidalrummet.

Innan ett sådant system används ska man kontrollera att de tekniska egenskaperna och baklofens kemiska stabilitet i reservoaren uppfyller de krav som intratekalt administrerat baklofen förutsätter.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Münster
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

35086

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 02/02/2018

Datum för förnyad godkännande: 14/01/2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13-12-2021
