

1. LEGEMIDLETS NAVN

Baclofen Sintetica 0,05 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
Baclofen Sintetica 0,5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning
Baclofen Sintetica 2 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Baclofen Sintetica 0,05 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

1 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 0,05 mg (50 mikrogram) baklofen.
1 ampulle inneholder 0,05 mg (50 mikrogram) baklofen.

Baclofen Sintetica 0,5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

1 ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 0,5 mg (500 mikrogram) baklofen.
1 ampulle inneholder 10 mg (10 000 mikrogram) baklofen.

Baclofen Sintetica 2 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning (10 mg/5 ml)

1 ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 2,0 mg (2000 mikrogram) baklofen.
1 ampulle inneholder 10 mg (10 000 mikrogram) baklofen.

Baclofen Sintetica 2 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning (40 mg/20 ml)

1 ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 2,0 mg (2000 mikrogram) baklofen.
1 ampulle inneholder 40 mg (40 000 mikrogram) baklofen.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ampulle med Baclofen Sintetica 0,05 mg/ml inneholder 3,5 mg natrium.

Hver ampulle med Baclofen Sintetica 0,5 mg/ml inneholder 70 mg natrium.

Hver ampulle med Baclofen Sintetica 2 mg/ml (10 mg/5 ml) inneholder 17,5 mg natrium.

Hver ampulle med Baclofen Sintetica 2 mg/ml (40 mg/20 ml) inneholder 70 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Infusjonsvæske, oppløsning.

Klar og fargeløs oppløsning i ampuller.

pH av oppløsningen ligger mellom 5,5 og 6,8.

Osmolaritet av oppløsningen ligger mellom 270-300 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Baclofen Sintetica er indisert til pasienter med alvorlig kronisk spastisitet etter traume, multipl sklerose eller andre ryggmargslidelser, som ikke responderer på oralt baklofen eller andre oralt administrerte muskelrelakserende legemidler og/eller pasienter som opplever uakseptable bivirkninger ved effektive orale doser.

Baclofen Sintetica er effektiv hos voksne pasienter med alvorlig kronisk spastisitet av cerebral opprinnelse, f.eks. cerebral parese, hjernetraume eller cerebrovaskulær hendelse. Klinisk erfaring er imidlertid begrenset.

Pediatrisk populasjon

Baclofen Sintetica er indisert hos pasienter i alderen 4 til < 18 år med alvorlig kronisk spastisitet av cerebral eller spinal opprinnelse (forbundet med skade, multippel sklerose eller andre ryggmargssykdommer) som ikke responderer på oralt administrerte muskelrelakserende midler (inkludert oralt baklofen) og/eller som opplever uakseptable bivirkninger ved effektive orale doser.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Baclofen Sintetica er beregnet for administrering av én enkelt bolustestdose (via spinalkateter eller lumbalpunksjon), og for kronisk bruk, via implanterbare pumper egnet for kontinuerlig administrering av Baclofen Sintetica i intratekalrommet (EU-sertifiserte pumper). For å bestemme den optimale doseringsplanen må hver pasient gjennomgå en innledende screeningsfase med intratekal bolus, etterfulgt av en meget nøye tilpasset dosetitrering før oppstart av vedlikeholdsbehandling. Intratekal administrering av baklofen via et implantert leveringssystem skal kun utføres av leger med nødvendig kunnskap og erfaring. Spesifikke instruksjoner for implantering, programmering og/eller etterfylling av den implanterbare pumpen er gitt av pumpeprodusenten, og må følges nøye. Effekten av intratekal baklofen er vist i kontrollerte, randomiserte studier med en EU-sertifisert pumpe. Dette er et implanterbart leveringssystem med et påfyllbart reservoar som blir implantert subkutant, vanligvis i bukveggen. Systemet er koblet til et intratekalt kateter som passerer subkutant inn i subaraknoidalrommet.

Før administrering av Baclofen Sintetica skal en myelografi av subaraknoidalrommet utføres hos pasienter med posttraumatisk spastisitet. Ved radiologiske tegn på araknoiditt skal behandling med Baclofen Sintetica ikke igangsettes.

Dosering

På grunn av den svært variable interindividuelle overfølsomheten overfor baklofen, bør optimal dosering for behandling av hver enkelt pasient fastslås i henhold til en definert protokoll i tre faser:

- Testfase: Innledende utvelgelse ved bruk av intratekal bolusteknikk (testdose).
- Titreringsfase: Bestemmelse av dosen.
- Vedlikeholdsfase.

Testfase

Før kontinuerlig intratekal infusjon av baklofen, skal pasienten vise en positiv respons på intratekale testdoser i en innledende testfase. Vanligvis administreres en bolustestdose via lumbalpunksjon eller via et intratekalt kateter for å fremprovosere en respons. Pasienten bør være infeksjonsfri før screening, ettersom tilstedeværelse av en systemisk infeksjon kan gi en upresis vurdering av respons. Den vanlige innledende dosen er 25 eller 50 mikrogram. Dosen økes vanligvis i trinn på 25 mikrogram med intervaller på minst 24 timer, inntil en respons som varer i cirka 4 til 8 timer oppnås. Dosen må injiseres over et tidsrom på minst 1 minutt via barbotage.

Lavdoseampuller (0,05 mg/ml, tilsvarende 50 mikrogram/ml) er tilgjengelig for denne testfasen.

Gjenopplivingsutstyr skal være tilgjengelig under injisering av den første dosen.

Pasienter anses som positive respondere hvis de viser tegn på signifikant reduksjon i muskeltonus og/eller frekvens og/eller alvorlighetsgrad av spasmer.

Det er stor variasjon i følsomheten for intratekal baklofen mellom pasienter. Tegn på alvorlig overdosering (koma) har blitt observert hos en voksen pasient etter administrering av én enkelt testdose på 25 mikrogram.

Pasienter som ikke responderer på en testdose på 100 mikrogram, bør ikke gis noen ytterligere doser, og er ikke egnet for kontinuerlig intratekal infusjon.

Det er svært viktig å overvåke respirasjon og hjertefunksjon i denne fasen, spesielt hos pasienter med kardiopulmonal sykdom og respiratorisk muskelsvakhet, eller hos pasienter som behandles med benzodiazepiner eller opiater, der risikoen for respirasjonsdepresjon er høyere.

Titreringsfase

Når pasientens respons på Baclofen Sintetica er avklart som positiv etter testdoser, kan det gis en intratekal infusjon via et egnet administrasjonssystem. Infeksjon kan øke risikoen for kirurgiske komplikasjoner og vanskeliggjøre forsøk på å justere dosen.

Etter implantasjon skal den innledende totale døgndosen fastslås ved å doble dosen som ga positiv effekt i testfasen, og denne bør administreres over en tidsperiode på 24 timer, med mindre effekten av bolusdosen opprettholdes i mer enn 12 timer. I sistnevnte tilfelle skal den innledende daglige dosen være lik som dosen i testfasen, og bør administreres over en tidsperiode på 24 timer. Dosen skal ikke økes i løpet av de første 24 timene. Etter de første 24 timene justeres dosen langsomt på daglig basis inntil ønsket effekt er oppnådd. For å unngå overdose skal doseøkninger ikke overstige 10-30 %.

Pasienter med spastisitet av cerebral opprinnelse: Etter de første 24 timene justeres dosen langsomt på daglig basis inntil ønsket effekt er oppnådd. For å unngå overdose skal doseøkninger ikke overstige 5-15 %.

Hvis en programmerbar pumpe brukes, bør doseringen kun økes én gang i løpet av 24 timer. Hvis det brukes ikke-programmerbare pumper med en kateterlengde på 76 cm med en leveringshastighet på 1 ml/dag, anbefales intervaller på 48 timer ved bedømming av responsen. Dersom en betydelig økning i daglig dose ikke gir økt klinisk effekt, skal pumpefunksjon og kateterpermeabilitet verifiseres.

Det er kun begrenset erfaring med doser som overstiger 1000 mikrogram/dag.

I testfasen og under titreringsperioden etter implantering bør pasientene holdes under nøye overvåkning på et sykehus med nødvendig utstyr og personale. Det må være umiddelbar tilgang til gjenopplivingsutstyr i tilfelle livstruende reaksjoner eller forekomst av svært alvorlige bivirkninger oppstår. For å begrense risikoen i den perioperative fasen må pumpen kun implanteres på sykehus av erfarent personell.

Vedlikeholdsbehandling

Den kliniske målet er å vedlikeholde en så normal muskeltonus som mulig, samt redusere frekvensen og alvorlighetsgraden av kramper uten å forårsake utålelige bivirkninger. Laveste dose som gir egnet respons bør brukes. På grunn av lavere behandlingsrespons eller på grunn av sykdomsprogresjon trenger pasienter som får kronisk behandling, gradvis høyere doser for å opprettholde optimal langtidsrespons. I de fleste tilfeller stabiliserer dosen seg etter 1,5-2 års behandling. Det er ønskelig å beholde en viss grad av spastisitet for å unngå en følelse av "lammelse" hos pasienten. I tillegg kan en viss grad av muskeltonus og sporadiske kramper bidra til å støtte sirkulasjonen og muligens hindre dannelse av dyp venetrombose.

Doseringsregime

For å opprettholde tilstrekkelig kontroll med symptomene kan den daglige dosen gradvis økes med 10-30 % samtidig som pumpegjennomstrømningen og/eller konsentrasjonen av Baclofen Sintetica i reservoaret tilpasses.

Den daglige dosen kan også reduseres med 10-20 % dersom pasienter lider av bivirkninger.

Dersom det plutselig skulle bli nødvendig med en signifikant økning av dosen, kan dette være en indikasjon på kateterkomplikasjon (knekk eller forskyvning) eller en feil på pumpen.

Ved langtids vedlikeholdsbehandling via kontinuerlig infusjon er den intratekale baklofendosen mellom 10 og 1200 mikrogram/dag, hvor tilstrekkelig respons oppnås hos de fleste pasienter med 300-800 mikrogram/dag.

Cirka 5 % av pasientene som får langtidsbehandling blir resistente mot økende doser. Dette kan skyldes behandlingssvikt. Det finnes ikke nok erfaring til å gi anbefalinger om håndtering av behandlingssvikt. Dette fenomenet har imidlertid blitt behandlet på sykehus med en "legemiddelpause", som består av en gradvis reduksjon av intratekal baklofen i en periode på 2-4 uker, og bytte til alternative metoder for behandling av spastisitet (f.eks. intratekal morfin sulfat uten konserveringsmidler). Etter denne perioden kan følsomheten for intratekal baklofen bli gjenopprettet: behandlingen bør gjenopptas med den innledende kontinuerlige infusjonsdosen etterfulgt av en titreringsfase for å unngå overdosering.

Det bør utvises forsiktighet ved bytte fra Baclofen Sintetica til morfin og omvendt (se "Interaksjoner").

Regelmessig klinisk overvåkning er nødvendig for å evaluere pasientens dosebehov, for å undersøke at administrasjonssystemet fungerer og for å gjøres oppmerksom på bivirkninger eller infeksjoner.

Seponering av behandling

Med unntak av akutte overdosetilfeller skal behandling med baklofen alltid seponeres ved gradvise dosereduksjoner. Baclofen Sintetica må ikke seponeres brått (se ”Advarsler og forsiktighetsregler”).

Administrasjon: spesielle spesifikasjoner

Ampuller på 10 mg/5 ml, 40 mg/20 ml og 10 mg/20 ml Baclofen Sintetica er spesielt utviklet for infusjonspumper.

Nøyaktig utvalgt konsentrasjon avhenger av den totale daglige dosen det er behov for, i tillegg til den minste infusjonshastighet til pumpen. Vennligst se produsentens bruksanvisning som inneholder alle spesifikke anbefalinger.

Administrasjonsmåte

Baclofen Sintetica administreres vanligvis som en kontinuerlig infusjon umiddelbart etter implantasjon. Når pasienten er stabilisert med hensyn til daglig dose og funksjonell status, og dersom pumpen tillater det, kan en mer sammensatt administrasjonsmåte iverksettes for å optimalisere kontrollen av spastisitet på ulike tider av dagen. For eksempel kan pasienter med flest kramper om natten ha behov for en økning i infusjonshastigheten på 20 % per time. Denne endringen i infusjonshastigheten må programmeres til å starte 2 timer før forventet klinisk effekt.

Hver ampulle er kun til engangsbruk. Skal ikke steriliseres på nytt.

Dette legemidlet må inspiseres visuelt før bruk. Kun klare oppløsninger fri for partikler skal brukes.

Instruksjoner vedrørende bruk/bruksanvisning

Baclofen Sintetica er ment for intratekale injeksjoner og kontinuerlige infusjoner, og administreres i henhold til spesifikasjonene som følger med hvert infusjonssystem.

For instruksjoner vedrørende fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Testfase

Innledende testdose for lumbalpunksjon hos pasienter i alderen 4 til < 18 år bør være 25–50 mikrogram/dag basert på barnets alder og størrelse. Hos pasienter som ikke responderer, kan dosen økes med 25 mikrogram/dag hver 24. time. Den maksimale screeningdosen bør ikke overskride 100 mikrogram/dag hos pediatriske pasienter. Sikkerhetstiltakene som skal tas, er de samme hos voksne og barn, se underpunkt om testfase ovenfor.

Titreringsfase

Anbefalingene er de samme hos voksne og barn, se underpunkt om titreringsfase ovenfor.

Vedlikeholdsbehandling

Hos barn i alderen 4 til < 18 år med spastisitet av cerebral og spinal opprinnelse varierer den innledende vedlikeholdsdosen for langvarig kontinuerlig infusjon av Baclofen Sintetica fra 25 til 200 mikrogram/dag (median dose: 100 mikrogram/dag). Det er vanlig at den totale daglige dosen øker i løpet av det første året av behandlingen, og derfor skal vedlikeholdsdosen justeres i henhold til individuell klinisk respons. Det er begrenset erfaring med doser over 1000 mikrogram per dag. Sikkerhet og effekt av Baclofen Sintetica for behandling av alvorlig spastisitet av cerebral eller spinal opprinnelse hos barn yngre enn 4 år har ikke blitt fastslått (se også pkt. 4.4)

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen studier er blitt utført hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon under behandling med Baclofen Sintetica. Ettersom baklofen hovedsakelig utskilles uforandret i nyrene bør det gis med særlig forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen studier er blitt utført hos pasienter med nedsatt leverfunksjon under behandling med Baclofen Sintetica. Det er ingen anbefalinger om dosejusteringer ettersom leveren ikke spiller en stor rolle i metabolismen av baklofen etter intratekal administrering av Baclofen Sintetica. Nedsatt leverfunksjon er derfor ikke forventet å påvirke den systemiske eksponeringen for legemidlet.

Eldre

Flere pasienter over 65 år har fått behandling med Baclofen Sintetica i kliniske studier uten økt risiko sammenlignet med yngre pasienter. Det er ikke forventet spesielle problemer i denne aldersgruppen ettersom dosene titreres individuelt.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Legemiddelresistent epilepsi.

Legemidlet skal kun administreres intratekalt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Medisinsk støtte

Pumpen skal kun implanteres etter nøye evaluering av pasientens respons på intratekal baklofen bolusinjeksjon og/eller dosetitrering. På grunn av risiko forbundet med innledende administrering og dosejustering av intratekal baklofen (generell hemming av sentralnervesystemet (CNS), kardiovaskulær kollaps og/eller respirasjonsdepresjon) skal disse trinnene kun utføres under medisinsk overvåkning på et sykehus med nødvendig utstyr, i overensstemmelse med anvisningene gitt under avsnittet "Dosering og administrasjonsmåte". Gjennopplivningsutstyr må være i umiddelbar tilgjengelighet i tilfelle livstruende overdosesymptomer oppstår. Leger må ha nødvendig erfaring med den kroniske behandlingen ved intratekale infusjoner.

Pasientovervåkning

Pasienten må overvåkes nøye etter kirurgisk implantasjon av pumpen, spesielt under den innledende fasen der pumpen tas i bruk, samt hver gang infusjonshastigheten og/eller baklofenkonsentrasjonen i pumpereservoaret endres, inntil pasientens respons på infusjonen er akseptabel og stabil innen rimelighetens grenser. Det er avgjørende at pasienten, ansvarlig lege og omsorgspersoner kjenner nøyaktig til risikoen ved en slik behandlingsmetode. Alle personer som deltar i pasientens behandling og pleie må være tydelig informert om alle symptomer på under- og overdosering, prosedyrer som skal iverksettes i tilfelle forgiftning, så vel som forholdsregler som må tas hjemme med hensyn til pumpen og administrasjonsstedet.

Testfasen

Nøye overvåkning av respirasjon og kardiovaskulære funksjoner er avgjørende i den innledende testfasen, spesielt hos pasienter med kardiopulmonal sykdom eller respiratorisk muskelsvakhet, så vel som hos pasienter som samtidig behandles med benzodiazepiner eller opiater, der risikoen for respirasjonsdepresjon er høyere.

Enhver infeksjon må utelukkes før testfasen med Baclofen Sintetica, ettersom en systemisk infeksjon kan gi en uriktig evaluering av pasientens respons på injeksjon med Baclofen Sintetica.

Implantasjon av pumpen

Pasienter skal være infeksjonsfri før implantasjon av pumpen ettersom tilstedeværelse av infeksjon kan øke risikoen for postoperative komplikasjoner. Videre kan en systemisk infeksjon vanskeliggjøre forsøk på dosejustering. En lokal infeksjon eller feilplassert kateter kan også føre til at tilførselen av legemidlet stopper, som kan resultere i brå seponering av Baclofen Sintetica, og medfølgende symptomer (se "Avbrutt behandling")

Påfylling av pumpereservoar

Dette skal utføres av spesialtrent personale, i henhold til pumpeprodusentens anvisninger. Intervallene for etterfylling skal beregnes nøye for å unngå at reservoaret tømmes, ettersom det kan resultere i

tilbakevendende alvorlig spastisitet eller potensielt livstruende seponeringssymptomer av Baclofen Sintetica (se "Avbrutt behandling"). Påfylling skal skje under strenge aseptiske forhold for å hindre mikrobiologisk kontaminering eller alvorlige infeksjoner i CNS. Hver etterfylling og enhver håndtering av pumpens reservoar bør etterfølges av en observasjonsperiode tilpasset den kliniske situasjonen.

Ekstrem forsiktighet skal utvises ved påfylling av implanterte pumper utstyrt med en tilgangsport med direkte tilgang til det intratekale kateteret. Direkte injeksjon inn i kateteret gjennom tilgangsporten kan forårsake livstruende overdosering.

Dosejustering: ytterligere kommentarer

Baclofen Sintetica skal brukes med forsiktighet for å unngå kraftig svekkelse eller fall der en viss grad av spastisitet er nødvendig for å stå oppreist eller for å holde en balansert gange, eller når spastisitet bidrar til å opprettholde funksjonen. Det kan være viktig å opprettholde en viss grad av muskeltonus og tolerere sporadiske kramper, for å støtte sirkulasjonsfunksjonen og forhindre mulig dannelse av dyp venetrombose.

Dersom det lar seg gjøre, skal alle samtidig gitte orale muskelrelakserende legemidler seponeres for å unngå overdosering eller uønskede interaksjoner, helst før oppstart av infusjon med Baclofen Sintetica og under tett medisinsk overvåkning. Hver brå reduksjon eller seponering av samtidige muskelrelakserende legemidler bør imidlertid unngås under kroniske behandling med Baclofen Sintetica.

Forsiktighetsregel hos pasienter som kjører bil og bruker maskiner

Pasienter skal være spesielt årvåkne når de kjører bil, betjener farlige maskiner og utfører aktiviteter som kan være farlige ved manglende oppmerksomhet.

Forsiktighetsregler hos spesielle populasjoner

Hos pasienter med nedsatt sirkulasjon av cerebrospinalvæske (CSF), f.eks. på grunn av blokkering ved inflammasjon eller traume, kan nedsatt distribusjon av Baclofen Sintetica redusere den antispastiske effekten og forsterke bivirkningene.

Hos pasienter med *psykotiske lidelser, schizofreni, forvirringstilstand* eller *Parkinsons sykdom* må forsiktighet utvises ved behandling med Baclofen Sintetica, og ved forverring av slike tilstander etter oral administrering av baklofen må pasienten holdes under streng overvåkning. Pasienter med ekstra stor risiko for selvmord bør overvåkes tett ved legemiddelbehandling med Baclofen Sintetica.

Pasienter (og pasientens omsorgspersoner) bør varsles om behovet for overvåking med hensyn til klinisk forverring, selvmordsatferd eller -tanker eller uvanlige atferdsendringer og oppsøke lege umiddelbart dersom disse symptomene viser seg (se pkt. 4.8). Pasienter med *epilepsi* må spesielt overvåkes, da anfall kan forekomme i tilfeller ved overdosering eller seponering av legemidlet, og til og med under vedlikeholdsbehandling med terapeutiske doser med Baclofen Sintetica.

Baclofen Sintetica skal brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere *autonom dysrefleksi*.

Nociseptiv stimulering eller brå seponering av Baclofen Sintetica kan fremkalle slike episoder.

Samme forsiktighet er nødvendig ved tilstedeværelse av *cerebrovaskulær eller respiratorisk insuffisiens*, da baklofen kan forverre slike tilstander.

Det er usannsynlig at Baclofen Sintetica har en effekt på *underliggende, ikke-CNS relaterte sykdommer*, da systemisk biotilgjengelighet av legemidlet etter intratekal administrering er betydelige lavere enn via oral administrering.

Basert på observasjoner gjort ved **oral** baklofenbehandling anbefales det å utvise forsiktighet i følgende tilfeller: tidligere gastroduodenale sår, allerede eksisterende sfinkterhypertoni, nedsatt nyrefunksjon.

Hos pasienter med spastisitet grunnet hodeskader anbefales det å ikke fortsette med langtidsbehandling med baklofen intratekalt før symptomene på spastisitet er stabile (dvs. minst ett år etter påført skade).

Det har med oral baklofen blitt rapportert om sjeldne tilfeller av forhøyede nivåer av SGOT (AST), alkalisk fosfatase og blodglukose.

Forsiktighet hos pediatrikisk populasjon

Barn bør ha en kroppsmasse som kan tilpasses den implanterte pumpen for kroniske infusjoner. Bruk av intratekal baklofen hos den pediatrikiske populasjonen bør kun forskrives av en medisinsk spesialist med nødvendig kunnskap og erfaring. Det foreligger svært begrensede kliniske data vedrørende sikkerhet og effekt ved bruk av Baclofen Sintetica hos barn under 4 år.

Plassering av transkutant kateter under pumpeimplantasjon og tilstedeværelse av en PEG-sonde øker tilfellene av infeksjoner hos barn.

Kvinner i fertil alder

Med tanke på den mulige risikoen ved eksponering under graviditet, må kvinner i fertil alder bruke sikker prevensjon under behandlingen (se "Fertilitet, graviditet og amming").

Nedsatt nyrefunksjon

Alvorlige nevrologiske bivirkninger er observert etter oral administrering av baklofen til pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det anbefales derfor å være svært forsiktig ved administrering av Baclofen Sintetica til pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Dosen må kanskje reduseres for å ta hensyn til den kliniske tilstanden eller nivået av redusert nyreclearance.

Eldre pasienter > 65 år

Flere pasienter over 65 år har blitt behandlet med intratekal baklofen under kliniske studier uten spesielle problemer. *Eldre pasienter* har større sannsynlighet for å oppleve bivirkninger med oral baklofen under titreringsfasen, og dette kan også gjelde for Baclofen Sintetica. Ettersom dosen optimaliseres individuelt er det imidlertid usannsynlig at behandling av eldre pasienter vil føre til spesifikke problemer.

Avbrutt behandling

Brå seponering av intratekal baklofen, uavhengig av årsak, kan føre til økt spastisitet, kløe, parestesier og hypotensjon. Dette kan resultere i følgetilstander inkludert en hyperaktiv tilstand med raske ukontrollerte spasmer, hypertermi og symptomer som tyder på malignt nevroleptikasyndrom, f.eks. forvirringstilstand og muskelrigiditet. I sjeldne tilfeller har disse symptomene utviklet seg videre til epileptiske anfall/status epilepticus, rabdomyolyse, koagulopati, multiorgansvikt og død. Alle pasienter som får behandling med intratekal baklofen risikerer seponeringssymptomer. Visse kliniske tegn forbundet med seponering av intratekal baklofen ligner autonom dysrefleksi, infeksjon (sepsis), malign hypertermi, takykardi, malignt nevroleptikasyndrom eller andre tilstander assosiert med en hypermetabolsk tilstand eller utbredt rabdomyolyse.

Pasienter og deres omsorgspersoner skal instrueres i nødvendigheten av å overholde de planlagte avtaler for etterfylling og være oppmerksom på tegn og symptomer på seponering av baklofen, spesielt symptomene som oppstår tidlig ved seponering (f.eks. priapisme).

I de fleste tilfeller oppstod seponeringssymptomene innen få timer etter seponering av intratekal baklofenbehandling. Vanlige årsaker til brå seponering av intratekal baklofenbehandling inkluderer katetersvikt (spesielt frakobling), for lavt volum i pumpereservoar, et utladet batteri i pumpen eller utstyrssvikt. Det har vært rapportert om tilfeller av utstyrssvikt som bidro til å endre administrasjonen av legemidlet og førte til seponeringssymptomer, inkludert dødsfall.

I noen tilfeller har menneskelige feil vært årsaken eller spilt en medvirkende rolle. For å hindre brå seponering av intratekal baklofen må det utvises spesiell oppmerksomhet med hensyn til korrekt programmering og overvåking av infusjonssystemet, tidsplaner og prosedyrer for etterfylling av pumpen og pumpens alarmsignaler.

Foreslått behandling av symptomer ved seponering av intratekal Baclofen Sintetica er å gjenoppta intratekal behandling med Baclofen Sintetica med samme eller nær samme dosering som før behandlingen ble avbrutt. Dersom gjenopptagelse av intratekal tilførsel forsinkes kan imidlertid behandling med GABA-agonister som oral eller enteral baklofen, eller orale, enterale eller intravenøse benzodiazepiner, forsinke potensielt fatale konsekvenser. Det er imidlertid ingen garanti for at oral eller enteral baklofenalene kan bremse progresjonen av seponeringssymptomer.

Det er ekstremt viktig at produsentens anvisninger for implantasjon, pumpeprogrammering og/eller etterfylling av reservoaret følges nøyaktig.

Inflammatorisk masse på spissen av implantert kateter

Det har vært rapportert om tilfeller av inflammatorisk masse på spissen av det implanterte kateteret, som kan føre til alvorlig nevrologisk svekkelse, inkludert paralyse. De vanligste symptomene knyttet til inflammatorisk masse er: 1) nedsatt terapeutisk respons (forverret spastisitet, tilbakefall av tidligere velkontrollert spastisitet, seponeringssymptomer, dårlig respons på økende doser eller hyppige eller store doseøkninger), 2) smerter, 3) nevrologisk svekkelse/dysfunksjon. Leger må overvåke pasienter som får intraspinal behandling nøye for nye nevrologiske tegn eller symptomer. Leger må bruke sitt medisinske skjønn for mest hensiktsmessig overvåkning av deres individuelle pasienters medisinske behov, for å kunne identifisere prodromale tegn og symptomer på inflammatorisk masse. Dette gjelder spesielt hvis det brukes legemidler eller blandinger tilberedt på apotek som inneholder opioider. Pasienter med nye nevrologiske tegn eller symptomer som kan tyde på en inflammatorisk masse, bør vurderes av en nevrokirurg ettersom mange av symptomene på inflammatorisk masse ligner de symptomene som pasienter med alvorlig spastisitet kan oppleve i forbindelse med deres sykdom. I noen tilfeller kan det være hensiktsmessig å utføre billediagnostikk for å bekrefte eller utelukke inflammatorisk masse.

Skoliose

Debut eller forverring av skoliose er rapportert hos pasienter som behandles med Baclofen Sintetica. Tegn på skoliose bør overvåkes nøye ved behandling med Baclofen Sintetica.

Viktig informasjon om hjelpestoffer

Baclofen Sintetica 0,05 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ml, og er så godt som "natriumfritt".

Baclofen Sintetica 0,5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

Dette legemidlet inneholder 70 mg natrium per ampulle. Dette tilsvarer 3,5 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Baclofen Sintetica 2 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning (10 mg/5 ml)

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ampulle, og er så godt som "natriumfritt".

Baclofen Sintetica 2 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning (40 mg/20 ml)

Dette legemidlet inneholder 70 mg natrium per ampulle. Dette tilsvarer 3,5 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Mistenkte interaksjoner der samtidig bruk ikke er anbefalt

Levodopa/DOPA-dekarboksylasehemmere

Samtidig bruk av **oral** baklofen og en levodopa/DOPA-dekarboksylasehemmer førte til en økt risiko for bivirkninger som visuelle hallusinasjoner, forvirring, hodepine og kvalme. Forverring av symptomer på parkinsonisme er også rapportert. Det bør derfor utvises stor forsiktighet ved administrering av Baclofen Sintetica til pasienter under behandling med levodopa/DOPA-dekarboksylasehemmer.

Interaksjoner som skal bemerkes og tas i betraktning

Anestetika

Samtidig bruk av intratekal baklofen og generelle anestetika (f.eks. fentanyl, propofol) kan øke risikoen for hjertesykdommer og slag. Det må derfor utvises forsiktighet ved administrasjon av anestetika til pasienter som får intratekal Baclofen Sintetica.

Interaksjoner som forutses og skal tas i betraktning

Spasmolytika

Når det er mulig, skal alle samtidige orale muskelrelakserende legemidler seponeres for å forhindre potensiell overdosering eller uønskede interaksjoner, helst før infusjon med Baclofen Sintetica og under tett medisinsk overvåkning.

Enhver plutselig reduksjon eller seponering av samtidig muskelrelakserende legemiddel bør likevel unngås under kronisk behandling med Baclofen Sintetica.

Morfin

Kombinert bruk av morfin og intratekal baklofen har forårsaket hypotensjon hos én pasient. Potensiale for dyspné eller andre CNS-symptomer kan ikke utelukkes ved samtidig medisinerings.

Det er utført begrensede undersøkelser av samtidig administrering med andre legemidler intratekalt, og man vet lite om sikkerheten ved slike kombinasjoner.

Alkohol og andre CNS-hemmere

De CNS-hemmende egenskapene til alkohol og andre forbindelser med slik virkningsmekanisme kan forsterke effekten av Baclofen Sintetica. Nedsatt årvåkenhet kan gjøre det farlig å kjøre bil og bruke maskiner. Unngå inntak av alkoholholdige drikker og legemidler som inneholder alkohol.

Trisykliske antidepressiva

Samtidig behandling med oral baklofen og trisykliske antidepressiva kan forsterke effekten av baklofen og indusere betydelig muskelhypotoni. Forsiktighet anbefales ved bruk av Baclofen Sintetica i denne type kombinasjoner.

Antihypertensiva

Ettersom samtidig behandling med oral baklofen og antihypertensiva kan øke et eventuelt fall i blodtrykket, kan det være nødvendig å overvåke blodtrykket og justere dosen av antihypertensiva på nytt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandlingen.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av baklofen hos gravide kvinner. Det har vært rapportert om tilfeller av misdannelser hos barn som ble eksponert for baklofen in utero. Type misdannelser er konsekvente med de som er observert hos dyr (sentralnervesystem, skjelettanomalier og omfalocoe (navlebrokk)) (se pkt. 5.3). Når oral baklofen brukes frem til fødselen, har tilfeller med seponeringssyndrom (inkludert postnatale kramper) vært rapportert hos nyfødte (se "Advarsler og forsiktighetsregler"). Dette syndromet kan være forsinket i flere dager etter fødselen.

Ved eksponering under graviditet må spesialisert prenatal overvåking iverksettes med fokus på misdannelsene beskrevet ovenfor. Ved eksponering på slutten av graviditeten må det innføres overvåking og egnet behandling av det nyfødte barnet. Etter intratekal administrasjon av Baclofen Sintetica ble små mengder av baklofen påvist i morens plasma. Baklofen krysser placenta. Baclofen Sintetica skal ikke brukes under graviditet med mindre den forventede fordelen for moren oppveier den mulige risikoen for fosteret.

Dyrestudier med oral administrering av baklofen har vist reproduksjonstoksisitet.

Amming

Det er ikke kjent om målbare nivåer av legemidlet kan påvises i morsmelk hos ammende mødre som behandles med Baclofen Sintetica. Ved orale terapeutiske doser skilles virkestoffet ut i morsmelk, men i så lave nivåer at barnet sannsynligvis ikke vil oppleve noen bivirkninger.

Fertilitet

Cyster på eggstokkene har blitt funnet ved palpasjon hos rundt 4 % av pasientene med multippel sklerose, som ble behandlet med oral baklofen i opptil ett år. I de fleste tilfeller forsvant disse cystene spontant mens pasienten fortsatt ble gitt legemidlet. Cyster på eggstokkene er kjent for å oppstå spontant i en andel av den normale kvinnelige populasjonen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Baclofen Sintetica har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Inntak av alkohol forsterker denne effekten ytterligere.

Dempende virkninger på sentralnervesystemet som søvnighet og sedasjon er rapportert hos enkelte pasienter som får intratekal baklofen. Andre angitte bivirkninger omfatter symptomer på ataksi, hallusinasjoner, diplopi og seponeringssymptomer. Pasienter med disse bivirkningene bør oppfordres til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner.

Hos pasienter som får behandling med Baclofen Sintetica skal evnen til å fortsette å kjøre bil og bruke komplekse maskiner evalueres rutinemessig av den behandlende legen.

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene som observeres ved intratekal administrering av baklofen inkluderer: somnolens, hypotoni, depresjon, kramper, hypotensjon og diaré.

Bivirkninger er oppsummert i henhold til MedDRA organklasser, tabell 1.

Bivirkninger er rapportert i henhold til organklasser og frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter avtagende alvorlighetsgrad i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Tabell 1

Forstyrrelser i immunsystemet	
Ikke kjent	Overfølsomhet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Mindre vanlige	Dehydrering
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	Depresjon, angst, agitasjon, insomni
Mindre vanlige	Selvmoordsforsøk, selvmordstanker (se pkt. 4.4 "Advarsler og forsiktighetsregler"), hallusinasjoner, paranoia, eufori
Ikke kjent	Dysfori
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Somnolens (særlig i testfasen)
Vanlige	Kramper, hodepine, dysartri, svimmelhet/ørhet, sedasjon, epileptiske anfall (særlig ved brå seponering av behandling), letargi, parestesi, forvirring/desorientering
Mindre vanlige	Ataksi, nedsatt hukommelse, nystagmus
Kramper og hodepine oppstår oftere hos pasienter med spastisitet av cerebral opprinnelse enn hos pasienter med spastisitet av spinal opprinnelse	
Øyesykdommer	
Vanlige	Diplopi, tåkesyn, akkommodasjonsforstyrrelser
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige	Bradykardi
Karsykdommer	

Vanlige	Hypotensjon
Mindre vanlige	Hypertensjon, dyp venetrombose, rødme, blekhet
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige	Respirasjonsdepresjon, pneumoni, dyspné
Ikke kjent	Bradypné
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Diaré, oppkast, kvalme, obstipasjon, nedsatt appetitt, munntørhet, økt spyttsekresjon.
Mindre vanlige	Ileus, dysfagi, hypogeusi
Kvalme og oppkast oppstår oftere hos pasienter med spastisitet av cerebral opprinnelse enn hos pasienter med spastisitet av spinal opprinnelse	
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Urtikaria, pruritus, ansiktsødem eller perifert ødem
Mindre vanlige	Hyperhidrose, alopesi
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	Muskelhypotoni (særlig i testfasen – forbigående effekt)
Vanlige	Muskelhypertoni
Ikke kjent	Skoliose (se pkt. 4.4 "Advarsler og forsiktighetsregler")
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	Urinretensjon, urininkontinens
Urinretensjon oppstår oftere hos pasienter med spastisitet av cerebral opprinnelse enn hos pasienter med spastisitet av spinal opprinnelse	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Vanlige	Seksuell dysfunksjon (intratekal Baclofen Sintetica kan forhindre ereksjon og utløsning. Denne bivirkningen er vanligvis reversibel ved seponering av Baclofen Sintetica)
Ikke kjent	Erekttil dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Pyreksi, asteni, smerter, frysninger
Mindre vanlige	Hypotermi
Sjeldne	Potensielt livstruende seponeringssymptomer, som et resultat av brå avbrytelse av legemiddeltilførsel (se "Avbrutt behandling")

Bivirkninger på grunn av administrasjonssystemet (f.eks. inflammatorisk masse på spissen av implantert kateter, forskjøvet kateter med mulige komplikasjoner, lokal infeksjon, meningitt, overdose på grunn av feil håndtering av systemet) har blitt nevnt, og i noen av disse tilfellene kan en årsakssammenheng med baklofen ikke utelukkes. Det har vært rapportert om tilfeller av utstyrssvikt som resulterte i endret legemiddeltilførsel og førte til seponeringssymptomer, inkludert dødsfall (se pkt. 4.4. "Advarsler og forsiktighetsregler").

I en screeningstudie ble det sett at tilstedeværelse av en PEG-sonde økte forekomsten av dype infeksjoner hos barn.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Pasienten må overvåkes nøye for tegn og symptomer på overdosering under hele behandlingen, spesielt i den innledende testfasen og titreringsfasen, men også ved gjenopptagelse av Baclofen Sintetica etter kortvarig avbrudd i behandlingen.

Tegn på overdosering kan oppstå plutselig eller gradvis.

Symptomer på overdosering: alvorlig muskelhypotoni, søvnighet, ørhet, svimmelhet, sedasjon, krampeanfall, tap av bevissthet, økt spyttsekresjon, kvalme, oppkast, takykardi og tinnitus.

Respirasjonsdepresjon, apné og koma forekommer ved alvorlig overdosering.

Alvorlig overdosering kan oppstå, for eksempel dersom innholdet i kateteret utilsiktet administreres i intratekalrommet mens kateterets permeabilitet/plassering kontrolleres. Programmeringsfeil, for hurtig doseøkning eller samtidig behandling med oral baklofen er andre mulige årsaker til overdosering. Pumpefeil bør også undersøkes.

Behandling

Det finnes ingen spesifikk antidot til behandling av overdosering med Baclofen Sintetica. Generelt bør følgende trinn følges:

- 1) Fjern resten av oppløsningen fra pumpen så raskt som mulig.
- 2) Ved behov kan pasienter med respirasjonsdepresjon intuberes inntil legemidlet er eliminert. Enkelte utredninger antyder at fysostigmin er i stand til å hemme CNS-effekter, særlig søvnighet og respirasjonsdepresjon.

Forsiktighet må imidlertid utvises ved intravenøs injeksjon av fysostigmin, da det kan indusere epileptiske anfall, bradykardi og ledningsforstyrrelser i hjertet. Det kan utføres en test med 1-2 mg fysostigmin intravenøst over en tidsperiode på 5 til 10 minutter. I løpet av denne perioden bør pasienten overvåkes nøye. Gjentatte doser på 1 mg kan gis med 30 til 60 minutters intervall for å opprettholde tilstrekkelig ventilering og årvåkenhet dersom pasienten responderer positivt.

Fysostigmin er muligens ineffektiv ved tilfeller av massiv overdosering, og det kan hende at pasienten må plasseres på kunstig ventilasjon.

Dersom lumbalpunksjon ikke er kontraindisert, kan det på et tidlig stadium av forgiftning vurderes å tømme 30-40 ml CSF for å redusere baklofenkonsentrasjonen i CSF.

Opprettholdelse av kardiovaskulær funksjon. Under anfall: forsiktig intravenøs injeksjon av diazepam.

Fysostigmin anbefales kun ved alvorlig toksisitet som ikke responderer på støttebehandling. Hos barn kan en dose på 0,02 mg/kg fysostigmin administreres intravenøst med en hastighet som ikke overgår 0,5 mg per minutt. Denne dosen kan gjentas med 5 til 10 minutters intervall til terapeutisk effekt er oppnådd eller en total dose på 2 mg har blitt administrert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Muskelrelakserende midler, andre sentralt virkende midler

ATC-kode: M03B X01

Virkningsmekanisme

Baklofen hemmer både mono- og polysynaptisk refleksoverføring i ryggmargen ved å stimulere GABA_B-reseptorer.

Farmakodynamiske effekter

Baklofen er en kjemisk analog av gamma-aminosmørsyre (GABA), som er en hemmende neurotransmitter. Nevromuskulær overføring påvirkes ikke av baklofen. Baklofen har en antinociseptiv effekt. Ved nevrologiske sykdommer forbundet med spasmer i skjelettmuskulaturen uttrykkes egenskapene av baklofen som en gunstig effekt på muskelsammentrekninger, i tillegg til en betydelig lindring av smertefulle spasmer og klonus.

Klinisk effekt og sikkerhet

Baklofen forbedrer pasientenes mobilitet og dermed deres uavhengighet (autonomi) og letter fysioterapi. Baklofen har generelle hemmende egenskaper på CNS som forårsaker sedasjon, somnolens, samt respirasjonsdepresjon og kardiovaskulær depresjon.

Baklofen er også vist å ha en doseavhengig virkning på erekttil dysfunksjon hos menn via GABA_B-reseptorstimulering (se pkt. 4.8).

Baclofen Sintetica kan bli sett på som et alternativ til destruktiv nevrokirurgiske inngrep. Baclofen Sintetica, som tilføres direkte i intratekalrommet, gjør det mulig å behandle spastisitet ved doser som er minst 400 til 1000 ganger lavere enn ved oral administrering.

Intratekal bolus

Legemidlets effekt innsetter vanligvis en 1/2 til 1 time etter administrering av en intratekal enkeltdose. Maksimal spasmolytisk effekt sees ca. 4 timer etter administrering og varer mellom 4 og 8 timer. Innsettende effekt, maksimal respons og effektvarighet varierer hos den enkelte pasient, avhengig av dosen, symptomenes alvorlighetsgrad, samt administrasjonsmåten og hastigheten.

Kontinuerlig infusjon

Muskelrelakserende effekt av baklofen starter 6 til 8 timer etter start av kontinuerlig infusjon og maksimal aktivitet observeres etter 24 til 48 timer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den intratekale administrasjonsveien og effekten av langsom CSF-sirkulasjon må tas i betraktning ved tolkning av følgende farmakokinetiske data.

Absorpsjon

Direkte infusjon i cerebrospinalvæsken omgår absorpsjonsprosessene og gjør at stoffet kommer i kontakt med reseptorer i ryggmargens dorsalthorn, via adsorpsjon.

Distribusjon

Etter en enkel intratekal bolusinjeksjon/rask infusjon varierer distribusjonsvolumet fra 22 ml til 157 ml, beregnet ut ifra nivåer i CSF. Ved kontinuerlig intratekal infusjon av daglige doser på 50 til 1200 mikrogram oppnås steady-state konsentrasjoner på 130 til 1240 nanogram/ml i lumbal-CSF. I henhold til halveringstiden målt i CSF, oppnås steady-state CSF-konsentrasjoner innen 1 til 2 dager. Under intratekal infusjon overstiger ikke plasmakonsentrasjonen 5 nanogram/ml, som bekrefter at baklofen passerer blod-hjerne-barrieren langsomt.

Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstiden i CSF, etter administrasjon av en enkelt intratekal bolusinjeksjon/kortvarig infusjon av 50 til 135 mikrogram baklofen, varierer fra 1 til 5 timer. Eliminasjonshalveringstiden i CSF av baklofen ved steady-state har ikke blitt fastslått. Gjennomsnittlig CSF-clearance er omtrent 30 ml/time etter både en enkelt bolusinjeksjon og kontinuerlig infusjon i det lumbale subaraknoidalrommet via en implantert pumpe. Under kontinuerlig intratekal infusjon, når steady-state oppnås, bygges det opp en konsentrasjonsgradient av baklofen i området mellom 1,8:1 og 8,7:1 (gjennomsnitt = 4:1) mellom lumbal CSF og subaraknoidal cisternal CSF. Dette er av klinisk betydning ettersom spastisitet i underekstremitetene kan behandles effektivt med liten effekt på øvre ekstremiteter, og med færre CNS-bivirkninger på grunn av legemidlets virkning på hjernesentrene.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelig for eldre pasienter etter administrering av Baclofen Sintetica. Etter administrering av en oral enkeltdose, antyder data at eldre pasienter har en mer langsom eliminering, men tilsvarende systemisk eksponering for baklofen, sammenlignet med yngre voksne. Ekstrapolering av disse resultatene til multidoserbehandling tyder imidlertid ikke på signifikante forskjeller mellom yngre voksne og eldre.

Pediatrisk populasjon

Barn (8-18 år) som fikk kronisk infusjon av intratekal baklofen ved en dose på 77-400 mikrogram/døgn, hadde plasmakonsentrasjoner på 10 nanogram/ml eller lavere.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ingen tilgjengelige farmakokinetiske data vedrørende administrering av Baclofen Sintetica hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Ettersom leveren ikke spiller noen betydelig rolle i fordelingen av baklofen, er farmakokinetikken sannsynligvis ikke klinisk signifikant annerledes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Det finnes ingen farmakokinetiske data vedrørende administrering av Baclofen Sintetica hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Siden baklofen hovedsakelig elimineres uendret via nyrene, kan akkumulering av uendret virkestoff ikke utelukkes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell risiko for mennesker. Disse dataene er basert på konvensjonelle studier med toksisitetstester ved gjentatt dosering og av gentoksisitet.

En 2 år lang studie med rotter (oral administrasjonsmåte) har vist at baklofen ikke er karsinogent. Studien viste en doseavhengig økning i forekomsten av cyster på eggstokkene, og en mindre markert økning i forekomsten av hypertrofi og/eller blødninger i binyrer.

Basert på resultatene fra studier hvor baklofen ble gitt oralt til rotter, er det usannsynlig at intratekal administrering av baklofen vil påvirke fertilitet eller pre- og postnatal utvikling. Baklofen var ikke teratogent hos mus, rotte eller kanin ved administrering av doser som var minst 34 ganger høyere enn maksimumsdosene administrert intratekalt i mg/kg.

Ved oral administrering økte baklofen forekomsten av omfalocelle (navlebrokk) hos fosteret til rotter som fikk en dose som var 135 ganger høyere enn maksimal mg/kg dose hos mennesker administrert intratekalt. Denne anomalien ble ikke observert hos mus eller kanin.

Oral administrering av baklofen hemmer føtal vekst (ossifikasjon) ved doser som også medførte maternal toksisitet hos rotte og kanin. Etter intraperitoneal administrering av en høy dose forårsaket baklofen utvidelse av virvelbuen hos rottefostre.

Høye orale doser av baklofen økte også forekomsten av ikke-forbeinede falanger i for- og bakbein hos kaninfostre.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Glukose har blitt vist å være uforlikelig med baklofen, da en kjemisk reaksjon oppstår mellom de to stoffene.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

5 år.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstiden- og forholdene før bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Baclofen Sintetica 0,05 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs, 2 ml type I glassampulle med delestrek og markert med blåfarget ring.
Eske med 5 og 10 ampuller som inneholder 1 ml oppløsning.

Baclofen Sintetica 0,5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning (10 mg/20 ml)

Klar, fargeløs, 20 ml type I glassampulle med delestrek og markert med rødfarget ring.
Eske med 1 ampulle som inneholder 20 ml oppløsning.

Baclofen Sintetica 0,5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning (10 mg/20 ml)

Klar, fargeløs, 20 ml type I glassampulle med delestrek og markert med rødfarget ring pakket i steril plastblist.

Eske med 1 ampulle som inneholder 20 ml oppløsning.

Baclofen Sintetica 2 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning (10 mg/5 ml)

Klar, fargeløs, 5 ml type I glassampulle med delestrek og markert med fiolett farget ring.
Eske med 1, 5 og 10 ampuller som inneholder 5 ml oppløsning.

Baclofen Sintetica 2 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning (10 mg/5 ml)

Klar, fargeløs, 5 ml type I glassampulle med delestrek og markert med fiolett farget ring pakket i steril plastblist.

Eske med 5 og 10 ampuller som inneholder 5 ml oppløsning.

Baclofen Sintetica 2 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning (40 mg/20 ml)

Klar, fargeløs, 20 ml type I glassampulle med delestrek og markert med grønnfarget ring.
Eske med 1 ampulle som inneholder 20 ml oppløsning.

Baclofen Sintetica 2 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning (40 mg/20 ml)

Klar, fargeløs, 20 ml type I glassampulle med delestrek og markert med grønnfarget ring pakket i steril plastblist.

Eske med 1 ampulle som inneholder 20 ml oppløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Instruksjoner vedrørende bruk / bruksanvisning

Baclofen Sintetica er ment for intratekale injeksjoner og kontinuerlige infusjoner, og administreres i henhold til spesifikasjonene som følger med hvert infusjonssystem.

Baclofen Sintetica 10 mg/5 ml og Baclofen Sintetica 0.05 mg/1 ml:

For å åpne pakningen med Baclofen Sintetica holder du pakningen med begge hender og vrir kantene i motsatt retning til pakningen åpnes (gjelder kun for ampuller som ikke er pakket i blister)..

Stabilitet

Intratekal baklofen har vist seg å være stabil i 180 dager i implanterbare EU-sertifiserte pumper. Når det er mulig bør legemidler til parenteral bruk inspiseres for partikler eller enhver fargeforandring før administrering.

Spesifikke instruksjoner vedrørende administrering

Den nøyaktige utvalgte konsentrasjonen avhenger av behovet for total daglig dose, samt minste infusjonshastighet på pumpen. Vennligst se produsentens bruksanvisning for alle spesifikke anbefalinger.

Fortynning

Dersom brukeren har behov for andre konsentrasjoner enn 50, 500 eller 2000 mikrogram/ml, må Baclofen Sintetica fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon, under aseptiske forhold.

Administrasjonssystem

Flere systemer har blitt brukt for langtidsadministrering av intratekal baklofen. Blant disse kan EU-sertifiserte pumper nevnes, som er implanterbare systemer som kommer med et reservoar som kan etterfylles. Disse blir implantert under huden eller inn i en lomme som oftest i bukveggen, under lokal eller generell anestesi. Disse systemene kobles til et intratekalt kateter, som settes subkutant inn i subarahnoidalrommet.

Før disse systemene tas i bruk bør brukeren forsikre seg om at de tekniske spesifikasjonene, samt den kjemiske stabiliteten til baklofen i reservoaret, oppfyller kravene for intratekal administrering av baklofen.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Münster
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

0,05 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning: 17-11622
0,5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning: 17-11623
2 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning: 17-11624

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. november 2017
Dato for siste fornyelse: 25. juni 2020

10. OPPDATERINGSDATO

19.06.2025