

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lionova 50 mikrogram/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Lionova 0,5 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Lionova 2 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En ampulle à 1 ml Lionova inneholder 0,05 mg baklofen (50 mikrogram/ml).
En ampulle à 20 ml Lionova inneholder 10 mg baklofen (0,5 mg/ml).
En ampulle à 5 ml Lionova inneholder 10 mg baklofen (2 mg/ml).

Hjelpestoff med kjent effekt:

En ampulle à 1 ml (50 mikrogram/ml) inneholder 3,54 mg (0,15 mmol) natrium.
En ampulle à 20 ml (0,5 mg/ml) inneholder 70,81 mg (3,08 mmol) natrium.
En ampulle à 5 ml (2 mg/ml) inneholder 17,70 mg (0,77 mmol) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Klar og fargeløs oppløsning i ampuller med pH 5,0 - 7,0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne

Lionova er indisert hos pasienter med alvorlig kronisk spastisitet som følge av traumer, multippel 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. Lionova er effektiv hos pasienter med alvorlig kronisk spastisitet av cerebral opprinnelse, som er forårsaket av eksempelvis cerebral parese, hjernetraume eller cerebrovaskulær hendelse.

Pediatrisk populasjon

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Lionova skal gis intratekalt. Lionova må ikke administreres intravenøst, intramuskulært, subkutant eller epiduralt. Effekten av intratekal baklofen er vist i kliniske studier med en EU-sertifisert pumpe. Dette er et implanterbart leveringssystem med et påfyllbart reservoar som blir implantert subkutant, vanligvis i bukveggen. Instrumentet er koblet til en intratekal kateter som passerer subkutant inn i subarahnoidalrommet.

Intratekal administrasjon av Lionova via et implantert leveringssystem bør kun utføres av leger med nødvendig kunnskap og erfaring. Pumpeprodusentens spesifikke instruksjoner for implantasjon,

programmering og/eller etterfylling av den implanterbare pumpen må følges nøye.

Lionova 50 mikrogram/ml er beregnet for administrasjon av en enkelt bolustestdose (via spinalkateter eller lumbalpunksjon). Lionova 0,5 mg/ml eller 2 mg/ml er egnet for kontinuerlig administrasjon i intratekalrommet ved hjelp av implanterbare pumper (EU-sertifiserte pumper). For å bestemme den optimale doseringsplan må hver pasient gjennomgå en innledende screeningsfase med intratekal bolus, etterfulgt av en meget nøye tilpasset dosetitrering før oppstart av vedlikeholdsbehandling.

Test-, implantasjons- og dosetitreringsfasen med intratekal administrasjon skal skje på sykehus med spesifikk erfaring og under tett oppsyn av kvalifiserte leger. Det må være umiddelbar tilgang til intensiv medisinsk behandling på grunn av risikoen for livstruende hendelser eller alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.8).

Bruk bare pumper av materialer som har vist seg å være kompatible med legemidlet, og som har et integrert bakteriefilter.

Før Lionova administreres skal subaraknoidalrommet hos pasienter med posttraumatisk spastisitet undersøkes ved hjelp av en passende bildeteknikk, som klinisk indisert. Hvis det finnes radiologiske tegn på araknoiditt, bør behandling med Lionova ikke iverksettes.

Løsningen er stabil, isoton, pyrogen og antioksidantfri og har en pH på 5,0 - 7,0. Hver ampulle er beregnet til engangsbruk.

Screeningsfase hos voksne

Før implantasjon av pumpe og oppstart av kronisk infusjon av baklofen, skal pasienten vise en positiv respons på intratekale testdoser i en innledende testfase. Vanligvis gis en bolustestdose via lumbalpunksjon eller et intratekalt kateter for å fremprovosere en respons. Pasienten bør være infeksjonsfri før screening, ettersom tilstedeværelse av en systemisk infeksjon kan hindre en nøyaktig vurdering av respons.

Den innledende testfasen må kun utføres med en løsning med lav konsentrasjon inneholdende 50 mikrogram baklofen i 1 ml.

Screeningprosedyren er som følger. Den vanlige innledende testdosen for voksne er 25 eller 50 mikrogram, administrert langsomt inn i intratekalrommet via barbotage (alternerende intratekal administrasjon av baklofen og aspirasjon av CSF for å oppnå en tilfredsstillende blanding) over minst ett minutt. En positiv respons består av en betydelig reduksjon i muskeltonus og/eller frekvensen av spasmer og/eller alvorlighetsgraden av spasmer. Dosen kan økes i trinn på 25 mikrogram med intervaller på minst 24 timer til en maksimal testdose på 100 mikrogram, hvis responsen er mindre enn ønsket.

Etter hver bolusinjeksjon skal pasienten overvåkes i 4 til 8 timer.

Effekten av en enkelt intratekaldose inntreffer vanligvis ½ til 1 time etter administrasjon. Den maksimale spasmolytiske effekten inntreffer ca. 4 timer etter administrasjon og varer mellom 4 og 8 timer. Tiden for innsettende effekt, den maksimale effekten og virkningsvarigheten varierer fra pasient til pasient og er avhengig av dosering, symptomenes alvorlighetsgrad og administrasjonsmåten og hastigheten.

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

Hos pasienter som ikke responderer på en testdose på 100 mikrogram, bør det ikke gis noen ytterligere økning av dosen, og disse pasienter bør ikke fortsette til kontinuerlig intratekal infusjon.

Det skal være rask tilgang til gjenopplivingsutstyr og opplært personell under screening, dosetitrering og påfylling av reservoar.

Det er svært viktig å overvåke pust og hjertefunksjon i denne fasen, spesielt hos pasienter med kardiopulmonal sykdom og respiratorisk muskelsvakhet og hos pasienter som behandles med benzodiazepiner eller opiater, ettersom de har større risiko for respirasjonsdepresjon (se pkt. 4.5).

Screeningsfase i den pediatrike populasjonen

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 screeningsdose bør ikke overskride 100 mikrogram/dag hos pediatrike pasienter.

Dosetitreringsfase

Når pasientens respons på baklofen er avklart, kan det gis en intratekal infusjon. Baklofen administreres for det meste via en infusjonspumpe som er implantert i vevet i brystveggen eller bukveggen. Implantasjon av pumper må bare utføres på sykehus med erfaring i dette for å minimere risikoen i den perioperative fasen.

Infeksjon kan øke risikoen for kirurgiske komplikasjoner og vanskeliggjøre forsøk på å justere dosen.

Dosetitreringen skal nøye tilpasses den enkelte pasient, da det kan være betydelige forskjeller i respons på en gitt dose mellom pasienter.

Dersom virkningsvarigheten av testdosen etter implantasjon overstiger 12 timer velges denne dosen som innledende daglig dose. Dersom virkningsvarigheten av testdosen er kortere enn 12 timer, skal den første daglige dosen være dobbelt så høy som testdosen. Dosen bør 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.

Muskelrelakserende virkning av baklofen inntreffer 6-8 timer etter start av kontinuerlig infusjon, og maksimal effekt inntreffer i løpet av 24 til 48 timer.

Voksne pasienter med spastisitet av spinal opprinnelse: Etter de første 24 timene skal den daglige dosen til voksne økes langsomt med 10 % til 30 % hver 24. time inntil ønsket klinisk effekt er oppnådd.

Voksne pasienter med spastisitet av cerebral opprinnelse: Etter de første 24 timene skal den daglige dosen økes langsomt med 5 % til 15 % hver 24. time inntil ønsket klinisk effekt er oppnådd.

Hvis en programmerbar pumpe brukes, bør doseringen bare justeres én gang i løpet av 24. timer. Hvis det brukes ikke-programmerbare pumper med en kateterlengde som leverer 1 ml oppløsning per dag anbefales intervaller på 48 timer for å bedømme responsen på en gitt dose. Dersom en betydelig økning i daglig dose ikke gir økt klinisk effekt, skal pumpefunksjon og kateterpermeabilitet verifiseres.

Dersom dosen har blitt betydelig økt uten tilsynelatende klinisk effekt, skal pumpefunksjonen og kateterets permeabilitet undersøkes.

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 av livstruende reaksjoner eller forekomst av alvorlige bivirkninger. For å begrense risikoen i den perioperative fasen må pumpen kun implanteres på sykehus av personell med nødvendig erfaring.

Vedlikeholdsbehandling hos voksne

Den kliniske målet er å vedlikeholde en muskeltonus som er så nær det normale nivået som mulig og å redusere forekomsten og alvorlighetsgraden av spasmer uten å forårsake utålelige bivirkninger (se pkt. 4.8). Laveste dose som gir egnet respons bør brukes. Det er ønskelig å beholde en viss grad av spastisitet for å unngå en følelse av "lammelse" (paralyse) hos pasienten. I tillegg kan en viss grad av muskeltonus og sporadiske kramper bidra til å støtte kretsløpet og muligens hindre dannelse av dyp

venetrombose.

Hos pasienter med spastisitet av **spinal opprinnelse** er **vedlikeholdsdosen** for langvarig, kontinuerlig infusjon av intratekal baklofen vanligvis 300 til 800 mikrogram baklofen per dag. Laveste og høyeste daglige doser som har blitt gitt til enkeltpasienter i forbindelse med dosetitrering er henholdsvis 12 mikrogram og 2003 mikrogram (studier fra USA). Det er begrenset erfaring med doser over 1000 mikrogram/dag. I de første månedene av behandling bør doseringen kontrolleres og justeres særlig ofte.

Hos pasienter med spastisitet av **cerebral opprinnelse** var **vedlikeholdsdosene** under langvarig behandling med kontinuerlig intratekal infusjon fra 22 til 1400 mikrogram baklofen per dag. Etter en observasjonsperiode på 1 år var den gjennomsnittlige daglige dosen på 276 mikrogram, og 307 mikrogram etter 2 år. Barn under 12 år krever som regel lavere doser (område: 24 til 1199 mikrogram/dag, i gjennomsnitt: 274 mikrogram/dag).

Innledende vedlikeholdsbehandling hos den pediatriske populasjonen

Hos barn i alderen 4 til < 18 år med spastisitet av cerebral og spinal opprinnelse er den innledende vedlikeholdsdosen for langvarig kontinuerlig infusjon av baklofen fra 25 til 200 mikrogram per dag (gjennomsnittlig dose: 100 mikrogram per 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.

Administrasjonsmåte

Baklofen administreres oftest 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 kompleks administrasjonsmåte iverksettes for å optimalisere kontrollen av spastisitet på ulike tider av dagen. For eksempel kan pasienter med flest kramper om kvelden/natten ha behov for en økning i infusjonshastigheten på 20 % per time, og endring i infusjonshastigheten må programmeres til å starte to timer før ønsket inntreden av klinisk effekt.

De fleste pasienter krever gradvise doseøkninger for å opprettholde optimal respons under kronisk behandling, på grunn av redusert respons eller sykdomsprogresjon. Hos pasienter med spastisitet av spinal opprinnelse kan den daglige dosen økes gradvis med 10-30 % for å opprettholde tilstrekkelig symptomkontroll. Hvis spastisiteten er av cerebral opprinnelse må doseøkninger begrenses til 20 % (intervall: 5-20 %).

I begge tilfeller kan den daglige dosen også reduseres med 10-20 % dersom pasienten opplever bivirkninger.

Dersom en betydelig doseøkning plutselig blir nødvendig, er det et tegn på kateterkomplikasjon (bøying, sprekk eller løsrivning) eller pumpevikt.

For å forebygge kraftig svekkelse må baklofendosen justeres nøye i de tilfeller hvor det er behov for spastisitet for å opprettholde funksjon.

Cirka 5 % av pasientene i langtidsbehandling blir refraktære for økende doser. Dette kan skyldes behandlingssvikt. Det er 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 å behandle spastisitet. Etter denne perioden kan følsomheten for intratekal baklofen være gjenopprettet: behandlingen bør gjenopptas med den innledende kontinuerlige infusjonsdosen etterfulgt av en titreringsfase for å unngå overdose. Dette må utføres under innleggelse.

Det bør utvises forsiktighet ved bytte fra baklofen til morfin og vice versa (se pkt. 4.5).

Det skal gjennomføres regelmessig kontroll av effekt og bivirkninger under hele behandlingsperioden. Kontrollen kan gjennomføres hyppigere i titreringsfasen enn i fasen med kronisk vedlikeholdsbehandling. Undersøk med jevne mellomrom at infusjonssystemet fungerer optimalt.

Lokal infeksjon eller katetersvikt kan føre til avbrudd i intratekal administrasjon av baklofen med livstruende konsekvenser (se pkt. 4.4).

Seponering av behandling

Med unntak av akutte overdosetilfeller (se pkt. 4.9) skal behandling med baklofen alltid seponeres ved gradvise dosereduksjoner. Baklofen må ikke seponeres brått (se pkt. 4.4 "Advarsler og forsiktighetsregler").

Seponeringssymptomer

Brå seponering av intratekal baklofen kan føre til følgetilstander som høy feber, endringer i mental tilstand, økt spastisitet som et "rebound"-fenomen og muskelstivhet. Dette kan inntreffe uavhengig av årsaken til seponering, og i sjeldne tilfeller kan disse forverres til krampeanfall/status epilepticus, rabdomyolyse, multiorgansvikt og død (se pkt. 4.4).

Seponeringssymptomer kan muligens forveksles med forgiftningssymptomer. De krever også innleggelse av pasienten.

Behandling i tilfelle av seponeringssymptomer

Rask og nøyaktig diagnose og behandling på en akutt- eller intensivavdeling er viktig for å hindre potensielt livstruende effekter på CNS og systemiske effekter som følge av seponering av intratekal baklofen (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Hos pasienter med langsom CSF-sirkulasjon (cerebrospinalvæske-sirkulasjon), f.eks. på grunn av blokkering forårsaket av betennelse eller traume, kan forsinket migrering av baklofen redusere den muskelrelakserende effekten og øke bivirkninger (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen studier er blitt utført hos pasienter med nedsatt leverfunksjon som får baklofenbehandling. Dosejustering anbefales ikke fordi leveren ikke spiller noen signifikant rolle i metabolismen av baklofen etter intratekal administrasjon. Nedsatt leverfunksjon forventes derfor ikke å ha noen effekt på den systemiske eksponeringen for baklofen (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen studier er blitt utført hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som får baklofenbehandling. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan det være nødvendig å redusere dosen for å ta hensyn til den kliniske tilstanden og graden av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av baklofen til behandling av alvorlig spastisitet av cerebral eller spinal opprinnelse hos barn under 4 år har ikke blitt fastslått.

Implantasjon av pumpen krever en viss kroppsstørrelse.

Intratekal administrasjon av baklofen i den pediatriske populasjonen bør bare forskrives av spesialister med nødvendig kunnskap og erfaring.

Det er begrenset erfaring hos barn under 4 år.

Eldre pasienter (≥ 65 år)

I forbindelse med kliniske studier er visse pasienter over 65 år blitt behandlet med baklofen uten spesielle problemer. Erfaring med baklofen-tabletter viser imidlertid at bivirkninger kan forekomme hyppigere i denne populasjonen. Eldre pasienter bør derfor overvåkes nøye for utvikling av bivirkninger.

Administrasjon: Spesielle spesifikasjoner

Lionova 0,5 mg/ml og 2 mg/ml er beregnet på bruk i infusjonspumper. Konsentrasjon som kreves avhenger av dosebehovet og pumpereservoarets størrelse.

Se produsentens instruksjoner som inneholder alle spesifikke anbefalinger.

Den nødvendige konsentrasjon av baklofen i forbindelse med fylling av pumpen avhenger av total daglig dose og pumpens infusjonshastighet. Dersom det er behov for andre konsentrasjoner av baklofen enn 50 mikrogram/ml, 0,5 mg/ml eller 2 mg/ml, kan Lionova i ampuller fortynnes til en lavere konsentrasjon. Fortynning må utføres under aseptiske forhold med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Se produsentens instruksjoner vedrørende pumpen. For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Behandlingsresistent epilepsi.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Baklofen må kun administreres med særlig forsiktighet hos pasienter med:

- Nedsatt CSF-sirkulasjon på grunn av passasjeinnsnevring
- Epilepsi eller andre cerebrale krampesykdommer
- Symptomer på bulbær paralyse eller delvis paralyse av respirasjonsmuskulene
- Akutte eller kroniske forvirringstilstander
- Psykotiske tilstander, schizofreni eller Parkinsons sykdom
- Dysrefleksi av det autonome nervesystemet i anamnesen
- Cerebrovaskulær- og respirasjonssvikt
- Overaktiv lukkemuskel i blæren (sfinkter hypertoni)
- Nedsatt nyrefunksjon
- Magesår
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Hos pasienter med spastisitet på grunn av hodeskade anbefales det ikke å gå videre til langvarig behandling med intratekal baklofen før symptomene på spastisitet er stabile (dvs. minst ett år etter traumet).

Barn må ha tilstrekkelig kroppsmasse for å få implantert pumpen for kronisk infusjon. Bruk av intratekal baklofen hos barn bør kun forskrives av spesialister med nødvendig kunnskap og erfaring. Det er svært begrensede kliniske data vedrørende sikkerhet og effekt av bruk av intratekal baklofen hos barn under fire år.

Test-, implantasjons- og dosetitreringsfasen av intratekal behandling må utføres på sykehus under nøye medisinsk overvåkning av kvalifiserte leger på avdelinger med spesifikk erfaring for å sikre kontinuerlig monitorering av pasienter.

På grunn av risikoen for livstruende hendelser eller alvorlige bivirkninger må det være umiddelbar tilgang til egnede fasiliteter for intensivbehandling. Det skal treffes egnede forholdsregler før behandlingen starter.

Etter påfylling av pumpen skal pasienten overvåkes i 24 timer. En lege skal være raskt tilgjengelig i denne perioden.

Brå seponering av intratekal administrasjon av baklofen kan føre til følgetilstander som høy feber, endringer i mental tilstand, økt spastisitet som et "rebound"-fenomen og muskelstivhet. Dette kan inntreffe uavhengig av årsaken til seponering. I sjeldne tilfeller kan disse forverres til krampeanfall/status epilepticus, rabdomyolyse, multiorgansvikt og død.

For å unngå plutselige avbrudd i intratekal administrasjon av baklofen må det utvises spesiell oppmerksomhet med hensyn til korrekt programmering og overvåkning av infusjonssystemet, tidsplaner og prosedyrer for påfylling av pumpen og pumpens alarmsignaler. Pasienter og deres omsorgspersoner skal være instruert i nødvendigheten

av å overholde de planlagte avtaler for påfylling og om de tidlige seponeringssymptomer. Man må være ekstra oppmerksom overfor pasienter med åpenbar risiko (f.eks. pasienter med ryggmargsskader i området rundt sjette torakale virvel eller høyere, pasienter som har vanskeligheter med å gjøre seg forstått, eller pasienter som tidligere har opplevd seponeringssymptomer etter seponering av oral eller intratekal baklofen).

Produsentene av infusjonssystemer gir spesielle anvisninger for programmering og påfylling av pumpene, og disse må følges nøye. Det er bare erfaring med kontinuerlig intratekal infusjon av baklofen med bruk av en enkelt pumpemodell. Det er ingen dokumentert erfaring med andre implanterbare pumpesystemer.

Nødvendige forutsetninger for behandling med intratekal baklofen inkluderer evnen til å tåle og respondere på en enkelt intratekal injeksjon av en bolusdose på opptil 100 mikrogram baklofen, som en intratekal oppløsning inneholdende 50 mikrogram baklofen i 1 ml.

Innen behandling med baklofen kan starte, skal eventuell ikke-tilfredsstillende behandling med andre muskelrelaxerende legemidler trappes ned.

Medisinsk støtte

Infusjonssystemet må ikke implanteres før pasientens reaksjon på de enkelte intratekale injeksjoner av baklofen 50 mikrogram/ml er tilstrekkelig klarlagt. Den første intratekale administrasjonen, implantasjonen av infusjonssystemet og den første infusjonen og dosetitreringen av baklofen er forbundet med risikoer som hemming av sentralnervesystemet (CNS), kardiovaskulær kollaps og respirasjonssvikt. Disse trinnene skal derfor utføres mens pasienten er innlagt, og det bør være umiddelbar tilgang til intensiv medisinsk behandling, og doseringsanvisningen og administrasjon må følges. Det skal være umiddelbar tilgang til nødvendige fasiliteter og nødvendig støtte for gjenoppliving i tilfeller av livstruende symptomer. Den behandlende legen må ha spesiell erfaring i behandling med intratekal administrasjon og relaterte infusjonssystemer.

Pasientovervåkning

Etter kirurgisk implantasjon av pumpen, og spesielt i den innledende fasen med pumpeaktivitet og ved endring i konsentrasjonen av baklofen eller infusjonshastigheten, må pasienten følges nøye inntil tilstanden er stabil. Den behandlende legen, pasienten og sykehuspersonell og andre personer som er involvert i behandlingen av pasienten må være tilstrekkelig informert om risikoene ved denne behandlingsmetoden. Det er spesielt viktig at alle disse personene kjenner til symptomene på overdosering eller plutselige avbrudd i tilførselen av legemidlet og til de tiltakene som skal iverksettes i slike tilfeller, og at de vet hvordan pumpen og implantasjonsstedet må behandles.

Inflammatorisk masse på spissen av implantert kateter:

Tilfeller av inflammatorisk masse på spissen av det implanterte kateteret har vært rapportert. Dette kan føre til alvorlig neurologisk svekkelse. En årsakssammenheng med intratekal baklofen er ikke klarlagt. De vanligste symptomene assosiert med inflammatoriske 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) neurologisk svekkelse/dysfunksjon. Leger må nøye overvåke pasienter i intraspinal behandling for nye neurologiske symptomer, spesielt hvis det brukes preparater eller blandinger tilberedt på apotek som inneholder opioider. Pasienter med nye neurologiske tegn eller symptomer som tyder på en inflammatorisk masse bør vurderes av en nevrokirurg, siden 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 det hensiktsmessig å utføre bildediagnostikk for å bekrefte eller utelukke inflammatorisk masse.

Implantasjon av pumpen

Pasienter skal være infeksjonsfri før implantasjon av pumpen ettersom tilstedeværelse av infeksjon kan øke risikoen for kirurgiske komplikasjoner. Dessuten kan en systemisk infeksjon vanskelig gjøre forsøk på å justere dosen.

Påfylling av pumpereservoar

Påfylling av pumpens reservoar skal utføres av spesialtrente leger i henhold til pumpeprodusentens anvisninger. Intervallene for påfylling skal beregnes nøye for å unngå at reservoaret tømmes, ettersom det kan resultere i tilbakevendende alvorlig spastisitet (se avsnittet "Seponeringsfenomen"). Påfylling skal skje under strenge aseptiske forhold for å hindre mikrobiologisk kontaminering og infeksjoner. Hver påfylling og enhver håndtering av pumpens reservoar skal etterfølges av en observasjonsfase i henhold til den kliniske situasjonen. Det skal utvises ekstrem forsiktighet ved påfylling av implanterte pumper, som er utstyrt med en tilgangsport med direkte tilgang til det intratekale kateteret. Direkte injeksjon inn i kateteret gjennom tilgangsporten kan forårsake livstruende overdose.

Ytterligere informasjon om dosejustering

Noen ganger kan en viss grad av spastisitet være nødvendig for å holde seg oppreist og i balanse eller for andre funksjoner. For å unngå kraftig svekkelse og dermed hindre at pasienten faller, skal baklofen administreres med forsiktighet i disse tilfellene. I tillegg vil en viss grad av muskeltonus og sporadiske spasmer bidra til å støtte sirkulasjonsfunksjonen og forhindre dyp venetrombose.

Seponeringsfenomen (inklusive tilfeller med defekt kateter eller defekt medisinsk utstyr)

Brå seponering av baklofen, uavhengig av årsak, kan føre til økt spastisitet som et "rebound"-fenomen, kløe, parestesier (prikking eller brenning) og hypotensjon. Dette kan resultere i følgetilstander som hyperaktiv tilstand med raske ukontrollerte spasmer, økt kroppstemperatur og symptomer som tyder på malignt nevroleptikasyndrom, for eksempel endret mental status og muskelrigiditet. I sjeldne tilfeller har disse symptomene utviklet seg videre til krampeanfall/status epilepticus, rabdomyolyse (nedbrytning av muskler), koagulopati (koagulasjonsforstyrrelser), multiorgansvikt og død.

Alle pasienter som får intratekal baklofen har en potensiell risiko for bivirkninger ved brå seponering. Av denne grunn skal pasienter og deres omsorgspersoner instrueres i nødvendigheten av å overholde de planlagte avtaler for påfylling av pumpereservoar og tegn og symptomer på seponering av baklofen, spesielt symptomene som oppstår i den tidlige fasen.

Tidlige seponeringssymptomer inkluderer tilbakevending av opprinnelig spastisitet, kløe, lavt blodtrykk, parestesier og priapisme. Visse kliniske tegn på fremskredet seponeringssyndrom ligner autonom dysrefleksi, infeksjon eller sepsis, malign hypertermi, malignt nevroleptikasyndrom eller andre tilstander assosiert med en hypermetabolsk tilstand eller utbredt rabdomyolyse.

Andre symptomer på brå seponering kan være: hallusinasjoner, psykotiske, maniske eller paranoide sinnstilstander, alvorlig hodepine og søvnløshet. I ett tilfelle er en autonom krise med hjertesvikt observert hos en pasient med et syndrom som lignet stiff-person-syndrom.

I de fleste tilfeller oppstår seponeringssymptomer innen et par timer eller et par dager etter avbrudd av intratekal administrasjon. Vanlige årsaker til brå avbrytelse av intratekal administrasjon er katetersvikt (spesielt problemer med koblingen), lavt volum i pumpereservoar og defekt medisinsk utstyr (se pkt. 4.8). Det er rapportert komplikasjoner med medisinsk utstyr som førte til endret administrasjon av stoffet. I noen tilfeller førte dette til abstinenssymptomer, inklusiv død. Se spesifikasjonsinformasjon for det medisinske utstyret for detaljer. For å hindre brå seponering av intratekal administrasjon av baklofen må det utvises spesiell oppmerksomhet med hensyn til korrekt programmering og overvåkning av infusjonssystemet, tidsplaner og prosedyrer for påfylling av pumpen og pumpens alarmsignaler.

Behandling av seponeringssymptomer

Rask og korrekt bekreftelse av diagnosen og behandling på en akutt- eller intensivavdeling er viktig for å hindre potensielt livstruende effekter på CNS og systemiske effekter ved seponering av baklofen. Det anbefales gjenopptakelse av behandlingen ved eller i nærheten av samme dose som før behandlingen med baklofen ble avbrutt. Hvis administrasjonen av baklofen kan gjenopptas etter en forsinkelse, kan behandling med GABA-agonister som oral eller enteral baklofen eller benzodiazepiner administrert oralt, enteralt eller intravenøst hindre potensielt dødelige følgetilstander. Det er imidlertid ingen garanti for at administrasjon av oral eller enteralt baklofen alene er tilstrekkelig til å stanse utviklingen av seponeringssymptomer.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er rapportert om alvorlige nevrologiske utfall etter oral dosering av baklofen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Derfor bør det utvises forsiktighet når det gis intratekal baklofen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Eldre pasienter > 65 år

Eldre pasienter kan være mer utsatt for bivirkninger av **oral** baklofen i titreringsfasen, og dette kan også gjelde for intratekal baklofen.

Natrium

50 mikrogram/ml (ampulle à 1 ml):

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

0,5 mg/ml (ampulle à 20 ml):

Dette legemidlet inneholder 180 mg natriumklorid, tilsvarende 70,81 mg natrium per dose. Dette tilsvarer 3,5 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

2 mg/ml (ampulle à 5 ml):

Dette legemidlet inneholder 45 mg natriumklorid, tilsvarende 17,70 mg natrium per dose. Dette tilsvarer 0,9 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Skoliose

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Det er utilstrekkelig erfaring med intratekal baklofen angående spesifikke legemiddelinteraksjoner. Ettersom den systemiske eksponeringen av baklofen etter intratekal administrasjon av Lionova er lav, vurderes det at risikoen for farmakokinetiske interaksjoner er lav (se pkt. 5.2).

Når det er mulig, skal alle samtidige orale muskelrelakserende legemidler seponeres for å forhindre potensiell overdosering eller uønskede interaksjoner, helst før påbegynnelse av baklofeninfusjon og under tett medisinsk overvåkning. Enhver plutselig reduksjon eller seponering av samtidig muskelrelakserende legemiddel bør unngås under kronisk behandling med baklofen.

Alkohol og andre stoffer som påvirker CNS

Samtidig bruk av baklofen og andre legemidler med hemmende effekt på funksjoner i CNS (f.eks. analgetika, nevroleptika, barbiturater, benzodiazepiner, anxiolytika) kan forsterke effekten av baklofen. Samtidig inntak av alkohol bør særlig unngås ettersom interaksjoner med alkohol er uforutsigbare.

Trisykliske antidepressiva

Ved samtidig behandling med baklofen-tabletter kan visse spesifikke legemidler til behandling av depresjon (trisykliske antidepressiva) forsterke effekten, noe som kan resultere i overdreven muskelavslapning. Derfor kan en slik interaksjon under samtidig administrasjon av baklofen og trisykliske antidepressiva ikke utelukkes.

Antihypertensiva

Ettersom samtidig behandling med oral baklofen og antihypertensiva kan øke et eventuelt fall i blodtrykket ytterligere, kan det være nødvendig å overvåke blodtrykket. Hvis relevant skal dosen av det antihypertensive medisin reduseres.

Levodopa/dekarboksylasehemmere

Samtidig bruk av oral baklofen og levodopa/dekarboksylasehemmere resulterte i en økt risiko for bivirkninger som synshallusinasjoner, forvirringstilstander, hodepine og kvalme. Forverring av symptomer på Parkinsons sykdom har også blitt rapportert. Derfor må det utvises forsiktighet når intratekal baklofen gis til pasienter som behandles med levodopa/dekarboksylasehemmere.

Morfin

Kombinert bruk av morfin og intratekal baklofen har vært årsaken til ett tilfelle av hypotensjon. Det kan ikke utelukkes at respirasjonsforstyrrelser eller forstyrrelser i CNS også kan forekomme i slike tilfeller. Av denne grunn skal det tas høyde for den økte risikoen for disse lidelsene ved samtidig bruk av opiater eller benzodiazepiner.

Anestetika

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

Det finnes hittil ingen informasjon om samtidig bruk av baklofen og andre intratekalt administrerte legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av baklofen hos gravide kvinner. Det kan spores små mengder baklofen i morens plasma etter intratekal administrasjon (se pkt. 5.2). Baklofen krysser placenta og har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Baklofen bør ikke brukes under graviditet med mindre den forventede fordelen for moren oppveier den mulige risikoen for barnet.

Amming

Baklofen skilles ut i morsmelk hos mennesker, men klinisk relevante nivåer er ikke forventet på grunn av de lave plasmakonsentrasjonene av baklofen hos kvinner som får intratekal baklofen. Lionova kan brukes under amming.

Fertilitet

Dyrestudier har vist at intratekal baklofen sannsynligvis ikke har noen negativ effekt på fertilitet (se pkt. 5.3). Det finnes ingen data som gir anledning til spesielle anbefalinger til fertile kvinner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner kan være betydelig redusert under behandling med intratekal baklofen. Inntak av alkohol øker denne effekten ytterligere.

Det har vært rapporter om hemmende effekter på CNS som somnolens og sedasjon hos enkelte pasienter i intratekal behandling med baklofen. Andre rapporterte hendelser inkluderer ataksi, hallusinasjoner, diplopi (dobbeltsyn) og seponeringssymptomer.

På grunn av disse bivirkningene har Lionova stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som får slike bivirkninger bør frarådes å kjøre bil og betjene maskiner. Hos pasienter som får intratekal baklofen bør evne til fortsatt å kjøre bil eller bruke maskiner vurderes regelmessig av den behandlende legen.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene er kategorisert etter frekvens som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Frekvens Organklasse	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjenge- lige data)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt.	Dehydrering.		
Psykiatriske lidelser		Depresjon, forvirringstilstand, desorientering, agitasjon, angst.	Selv mordstanker, selvmordsforsøk, hallusinasjoner, paranoia, dysfori, euforisk stemning.		
Nevrologiske sykdommer	Somnolens.	Kramper, letargi, dysartri, hodepine, parestesier, søvnløshet, sedasjon, svimmelhet. Kramper og hodepine forekommer oftere hos pasienter med cerebral spastisitet.	Ataksi, hypotermi, dysfagi, svekket hukommelse, nystagmus.		
Øyesykdommer		Akkommodasjons- forstyrrelser med tåkesyn eller dobbeltsyn.			
Hjertesykdommer			Bradykardi.		
Karsykdommer		Ortostatisk hypotensjon.	Dyp venetrombose, høyt blodtrykk, rødming, pallor (blekhet).		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Respirasjons- depresjon, aspirasjon, pneumoni, dyspné, bradypné.			
Gastrointestinale sykdommer		Oppkast, forstoppelse, diaré, kvalme, tørr munn, økt spyttsekresjon. Kvalme og oppkast forekommer oftere hos pasienter med cerebral spastisitet.	Ileus, hypogeusia.		
Hud- og		Urtikaria, pruritus.	Alopesi,		

Frekvens Organklasse	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjenge- lige data)
underhudssykdom- mer			hyperhidrose.		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Hypotoni.	Hypertoni, asteni.			Skoliose.
Sykdommer i nyre og urinveier		Urinretensjon, urininkontinens. Urinretensjon forekommer oftere hos pasienter med cerebral spastisitet.			
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Seksuell dysfunksjon.			Erekttil dysfunk- sjon.
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons- stedet		Perifert ødem, ansiktsødem, smerter, feber, frysninger.		Livstruende seponerings- symptomer på grunn av behandlings- svikt.	

En tydelig årsakssammenheng mellom observerte bivirkningene og administrasjon av intratekal baklofen er ikke alltid mulig, fordi visse av de observerte bivirkningene også kan være symptomer på den underliggende sykdommen som behandles. Spesielt hyppige bivirkninger som svimmelhet, ørhet, somnolens, hodepine, kvalme, blodtrykksfall og muskelsvakhet er vanligvis forårsaket av legemidlet.

Krampeanfall, hodepine, kvalme, oppkast og urinretensjon forekommer oftere hos pasienter med spastisitet av cerebral opprinnelse enn hos pasienter med spastisitet av spinal opprinnelse.

Cyster på eggstokkene har blitt oppdaget ved palpasjon hos ca. 5 % av pasienter med multipel sklerose behandlet med oral baklofen i opptil ett år. I de fleste tilfeller forsvant disse cyster spontant mens pasientene fortsatte å motta legemidlet. Cyster på eggstokkene er kjent for å oppstå spontant i en del av den normale kvinnelige befolkning.

Bivirkninger relatert til infusjonssystemet

Disse kan inkludere inflammatorisk masse på spissen av kateteret, dislokasjon/ bøyning/ ruptur (sprekk) av kateteret med mulige komplikasjoner, infeksjon på implantasjonsstedet, meningitt, sepsis, serom og hematom i pumpefolden med mulig risiko for inflammasjon, pumpesvikt og CSF-lekkasje, og hudperforasjon etter langvarig bruk og overdosering eller underdosering på grunn av feilaktig håndtering av utstyret, hvor en årsakssammenheng med baklofen i visse tilfeller ikke kan utelukkes.

Det er rapportert komplikasjoner med medisinsk utstyr som førte til endret administrasjon av stoffet. I noen tilfeller førte dette til abstinenssymptomer, inklusiv død. Se spesifikasjonsinformasjon for det medisinske utstyret for detaljer.

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 på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved de første tegnene på en overdose av intratekal baklofen skal pasienten innlegges, hvis vedkommende behandles ambulant.

Pasienten må overvåkes nøye for tegn og symptomer på overdosering under hele behandlingen, spesielt i den innledende testfasen og titeringsfasen, men også ved gjenopptakelse av baklofen etter avbrudd i behandlingen.

Tegn på overdosering kan oppstå plutselig eller gradvis.

Overdosering kan for eksempel forekomme som et resultat av utilsiktet administrasjon av kateterets innhold, mens kateterets åpning eller plassering undersøkes. Andre mulige årsaker er feil i programmeringen, veldig rask doseøkning, samtidig oral administrasjon av baklofen eller pumpefeil. I ett tilfelle viste en voksen pasient tegn på alvorlig overdosering (koma) etter injeksjon av en enkelt dose på 25 mikrogram baklofen administrert intratekalt.

Symptomer:

Alvorlig muskelhypotoni, ørhet, svimmelhet, somnolens, sedasjon, kramper, tap av bevissthet, hypotermi, økt spyttsekresjon, kvalme og oppkast.

Respirasjonsdepresjon, apné og koma forekommer ved alvorlig overdosering. Krampeanfall kan forekomme med økende dosering eller, mer vanlig, under rekonvalesens etter en overdose.

Behandling:

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

- Resten av oppløsningen med intratekal baklofen skal fjernes fra pumpen så raskt som mulig.
- Pasienter med respirasjonsdepresjon skal om nødvendig, intuberes inntil baklofen er eliminert.
- Hvis lumbalpunksjon ikke er kontraindisert, kan det trekkes ut 30 til 40 ml CSF for å redusere konsentrasjonen av baklofen i CSF.
- Vedlikehold av kardiovaskulær funksjon.
- Hvis spasmer oppstår, skal diazepam administreres intravenøst med forsiktighet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Muskel-skjelettsystemet; muskelrelakserende midler, sentraltvirkende midler; andre sentralt virkende midler, ATC-kode: M03BX01

Virkningsmekanisme

Den eksakte virkningsmekanismen av baklofen som muskelrelakserendemiddel er ikke fullt ut forstått. Baklofen hemmer både monosynaptisk og polysynaptisk refleks-overføring i ryggmargen ved å stimulere GABA_B-reseptorer. Baklofen er en kjemisk analog av gamma-aminosmørsyre (GABA), som er en inhibitorisk transmitter i CNS.

Nevromuskulær overføring påvirkes ikke av baklofen. Baklofen utøver en antinociseptiv effekt. Ved nevrologiske sykdommer forbundet med spasmer i skjelettmuskulaturen uttrykkes den kliniske effekten av baklofen som en gunstig effekt på muskelsammentrekninger og markant lindring av smertefulle spasmer, automatisme og klonus. Baklofen forbedrer pasientenes mobilitet og dermed deres uavhengighet (autonomi) og letter fysioterapi. Hos både mennesker og dyr har det blitt vist at baklofen har generelle hemmende egenskaper på CNS som forårsaker sedasjon, somnolens, og

respirasjonsdepresjon og kardiovaskulær depresjon. Baklofen kan muligvis også ha en dosering-avhengig inhibitorisk effekt på erektil dysfunksjon hos menn.

Intratekal bolus

Effekt innsetter vanligvis en halv til en time etter administrasjon av en intratekal bolus. Maksimal spasmolytisk effekt ses ca. 4 timer etter administrasjon og varer mellom 4 og 8 timer. Innsettende effekt, maksimal respons og effektvarighet varierer hos den enkelte pasient, avhengig av dosen og symptomenes alvorlighetsgrad.

Kontinuerlig infusjon

Muskelrelakserende effekt av intratekal baklofen ses 6 til 8 timer etter start av kontinuierlig infusjon. Maksimal aktivitet observeres etter 24 til 48 timer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Effekter av langsom CSF-sirkulasjon bør tas i betraktning ved tolkning av farmakokinetiske data for intratekal baklofen.

Absorpsjon

Direkte infusjon i det spinale subaraknoidalrommet omgår absorpsjonsprosessene og gir tilgang til reseptorer i ryggmargens dorsalthorn.

Når baklofen administreres direkte i intratekalrommet er det mulig å oppnå effektive konsentrasjoner i CNS, samtidig som plasmanivåene er minst 100 ganger lavere enn ved oral administrasjon.

Distribusjon

Etter en enkel intratekal bolusinjeksjon/ rask infusjon varierer distribusjonsvolumet (beregnet ut fra konsentrasjon i CSF) fra 22 ml til 157 ml. Gjennomsnittsverdien på ca. 75 ml tilsvarer ca. humant CSF-volum og tyder på at det er i dette volumområdet at baklofen hovedsakelig blir fordelt. Med kontinuierlig intratekal infusjon av daglige doser på 50 til 1200 mikrogram oppnås steady state konsentrasjoner av baklofen i CSF i lumbalregionen fra 130 til 1240 nanogram/ml i løpet av 1 til 2 dager.

Under intratekal infusjon av daglige doser på mellom 95 til 190 mikrogram, og når steady state er nådd, oppbygges 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.

Plasmakonsentrasjonen av baklofen under intratekal infusjon av anvendte doser er under 5 nanogram/ml (≤ 10 nanogram/ml hos barn) og er dermed under de analytiske kvantifiseringsgrenser. Under intratekal infusjon overstiger plasmakonsentrasjonen ikke 5 nanogram/ml. Dette bekrefter at baklofen passerer blod-hjerne-barrieren langsomt.

Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstid i CSF etter administrasjon av en enkelt intratekal bolusinjeksjon/rask infusjon av 50 til 135 mikrogram baklofen er fra 1 til 5 timer.

Både etter en enkelt bolusinjeksjon og etter kontinuierlig infusjon i det spinale subaraknoidalrommet via en implantert pumpe, er gjennomsnittlig CSF-clearance omtrent 30 ml/time (tilsvarende den fysiologiske omsetningshastigheten av CSF).

Dermed er mengden av baklofen infusert over 24 timer nesten helt eliminert med CSF i samme tidsperiode. Systemisk baklofen elimineres nesten utelukkende via nyrene i uendret form. En metabolitt (beta-(p-klorfenyl)-gamma-hydroksysmørsyre) dannet i små mengder i leveren ved oksidativ deaminering er inaktiv. Studier tyder på at baklofen ikke metaboliseres i CSF. Andre eliminasjonsveier anses ikke å være signifikante i henhold til tilgjengelig data.

Dyreforsøk har vist at virkestoffet akkumuleres i CSF etter administrasjon av høye doser. Det er ikke undersøkt i hvilken grad disse resultatene er relevante for mennesker og hvilke konsekvenser som kan forventes.

Eldre pasienter (≥ 65 år):

Det finnes ingen farmakokinetiske data vedrørende intratekal administrasjon av baklofen hos eldre pasienter. Når en enkeltdose av den orale formuleringen blir administrert, tyder dataene på at eldre pasienter har en langsommere eliminering, men samme systemiske eksponering av baklofen sammenlignet med yngre voksne. Ekstrapolering av disse resultatene til multidosebehandling tyder ikke på signifikante forskjeller mellom yngre voksne og eldre.

Pediatrisk pasienter

Pediatriske pasienter (alder 8-18 år), som mottok kronisk intratekal baklofen infusjoner med dosering mellom 77 og 400 mikrogram/ml, hadde plasmakonsentrasjoner på eller under 11 nanogram/ml.

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen farmakokinetiske data vedrørende bruk av baklofen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Siden leveren ikke spiller noen betydelig rolle i fordelingen av baklofen, er farmakokinetikken sannsynligvis ikke signifikant annerledes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Det finnes ingen farmakokinetiske data vedrørende bruk av baklofen 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

Lokal toleranse

Histologiske undersøkelser i studier med kontinuerlig intratekal infusjon av baklofen til rotter (2-4 uker) og hunder (2-4 måneder) har ikke vist noen tegn på lokal reaksjon eller inflammasjon på grunn av baklofen. Etter 3 måneders intratekal infusjon hos sauer ble det observert en svak inflammatorisk masse under den histopatologiske undersøkelsen, uten at dette resulterte i noen kliniske observasjoner.

Gentoksisitet og karsinogenitet

Gentoksisitetstester *in vivo* og *in vitro* har ikke vist mutagen effekt.

En 2-årig studie på rotter (oral administrasjon) viste at baklofen ikke er karsinogent. Denne studien viste en doseavhengig økning i forekomsten av cyster på eggstokkene, og en mindre markert økning i forekomsten av hypertrofi og/eller blødning i binyrer. Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent.

Reproduksjonstoksisitet

Baklofen hadde ingen effekt på fertilitet hos hunnrotter. Mulige effekter på mannlig fertilitet er ikke undersøkt. Baklofen er ikke teratogen hos mus, rotter og kaniner i doser som er minst 125 ganger høyere enn den maksimale intratekale dosen (mg/kg). Det har blitt vist at oralt administrert baklofen øker forekomsten av omfalocel (navlebrokk) hos fostre hos rotter som fikk ca. 500 ganger den maksimale intratekale dosen uttrykt som mg/kg-dose. Denne abnormiteten ble ikke observert hos mus og kaniner.

Det har blitt vist at oral baklofen forsinker fostervekst (forbening) ved doser som også forårsaket maternal toksisitet hos rotter og kaniner. Baklofen resulterte i utvidet virvelbue i rottefostre ved høye intraperitoneale doser.

Basert på orale studier på rotter, er det usannsynlig at intratekalt administrert baklofen har bivirkninger på prenatal eller postnatal utvikling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ampulle med baklofen injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning må ikke blandes med andre injeksjons- eller infusjonsvæsker (se pkt. 6.6).

Det er vist inkompatibilitet med glukose som et resultat av en kjemisk reaksjon med baklofen.

6.3 Holdbarhet

Ampulle à 1 ml (50 mikrogram/ml): 3 år

Ampulle à 20 ml (0,5 mg/ml): 4 år

Ampulle à 5 ml (2 mg/ml): 3 år

Etter første åpning: Legemidlet skal brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ampuller av fargeløst glass type I.

50 mikrogram/ml: 5 ampuller à 1 ml.

0,5 mg/ml: 1 ampulle à 20 ml.

2 mg/ml: 1 ampulle à 5 ml og 5 ampuller à 5 ml.

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.

Baklofen injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning er beregnet for intratekal injeksjon eller kontinuerlig infusjon.

Ampullene er kun til engangsbruk.

Instruksjoner vedrørende fortynning

Dersom pasienten har behov for andre konsentrasjoner enn 50 mikrogram/ml, 0,5 mg/ml eller 2 mg/ml må baklofen injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Fortynningen skal skje under aseptiske betingelser.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Alternova A/S
Lodshusvej 11
4230 Skælskør
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

50 mikrogram/ml: 15-10616

0,5 mg/ml: 15-10617

2 mg/ml: 15-10618

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. februar 2016

Dato for siste fornyelse: 6. november 2020

10. OPPDATERINGSDATO

04.09.2021