

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Baclofen Accord 0,5 mg/ml, infusionsvätska, lösning

Baclofen Accord 2 mg/ml, infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Baclofen Accord 0,5 mg/ml, infusionsvätska, lösning

1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 0,5 mg baklofen.

1 injektionsflaska med 20 ml infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg baklofen.

Baclofen Accord 2 mg/ml, infusionsvätska, lösning

1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 2,0 mg baklofen.

1 ampull med 5 ml infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg baklofen.

1 injektionsflaska med 20 ml infusionsvätska, lösning innehåller 40 mg baklofen.

Hjälpämne med känd effekt

1 ml lösning innehåller 3,5 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELST FORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning, fri från synliga partiklar med pH 5,0-8,0 och osmolalitet 250-350 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Baclofen Accord är avsett för patienter med svår kronisk spasticitet till följd av trauma, multipel skleros eller andra ryggmärgssjukdomar, som inte svarar på peroralt baklofen eller andra peroralt administrerade läkemedel mot spasticitet och/eller till patienter som upplever oacceptabla biverkningar vid effektiva perorala doser. Baclofen Accord är effektivt hos patienter med svår kronisk spasticitet av cerebralt ursprung, t.ex. till följd av cerebral pares, traumatisk hjärnskada eller cerebrovaskulär händelse.

Pediatrik population

Baklofen är avsett för patienter i åldern 4 till < 18 år med svår, kronisk spasticitet med spinalt eller cerebralt ursprung (som förknippas med skada, multipel skleros eller andra ryggmärgssjukdomar) som inte svarar på peroralt administrerade läkemedel mot spasticitet (inklusive oralt baklofen) och/eller som upplever oacceptabla biverkningar vid effektiva perorala doser.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Baclofen Accord ska ges intratekalt. Baclofen Accord får inte administreras intravenöst, intramuskulärt, subkutant eller epiduralt. Effekten för intratekalt administrerat baklofen har påvisats i

kliniska studier med en EU-certifierad infusionspump. Detta är ett implanterbart administreringssystem med en påfyllningsbar reservoar som har implanteras subkutant, vanligtvis i bukväggen. Pumpen är ansluten till en intratekal kateter som subkutant går till det subaraknoidala rummet.

Intratekal administrering av Baclofen Accord via ett implanterbart administreringssystem bör endast ske under direkt ledning av läkare med erforderlig kunskap och erfarenhet. Speciella instruktioner för implantation, programmering och/eller påfyllnad av den implanterbara infusionspumpen ges av tillverkaren av pumpar och måste strikt följas.

Baclofen Accord 50 mikrogram/1 ml är avsett för administrering i enstaka bolusdoser (via spinalkateter eller lumbalpunktion) och för kronisk användning i implanterbara pumpar lämpliga för kontinuerlig administrering av Baclofen Accord 0,5 mg/ml eller 2 mg/ml i det intratekala utrymmet (EU-certifierade pumpar). Fastställande av optimalt doseringsschema kräver att varje patient genomgår en initial screeningfas med intratekal bolus, följt av en mycket noggrann individuell dositering före underhållsbehandling.

Test-, implantations- och dositeringsfaserna av den intratekala administreringen måste utföras under slutenvårdsförhållanden på sjukhus med specifik erfarenhet och under noggrann medicinsk övervakning av läkare med erforderlig kunskap och erfarenhet. På grund av eventuella livshotande händelser eller allvarliga biverkningar ska intensivvård finnas omedelbart tillgänglig (se avsnitt 4.8).

Endast pumpar konstruerade av material som man vet är kompatibla med läkemedlet och som har ett inbyggt bakterieretentivt filter ska användas.

Innan Baclofen Accord administreras ska det subaraknoidala rummet hos patienter med posttraumatisk spasticitet undersökas med lämplig bildteknik enligt klinisk indikation. Vid radiologiska tecken på araknoidit, ska behandling med Baclofen Accord inte sättas in.

Lösningen är stabil, isoton samt pyrogen- och antioxidantfri och har ett pH-värde mellan 5,0 och 8,0. Varje ampull/injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

Screeningfas för vuxna

Innan pumpen implanteras och kronisk infusion med baklofen sätts in, måste patienten uppvisa ett positivt svar på en intratekal testdos i en initial testfas. Vanligtvis administreras en testbolusdos via lumbalpunktion eller en intratekal kateter för att framkalla ett svar. Patienterna ska vara infektionsfria före screening eftersom förekomsten av en systemisk infektion kan förhindra en korrekt bedömning av svaret.

Den initiala testfasen får endast utföras med en låg koncentration lösning som innehåller 50 mikrogram baklofen i 1 ml.

Screeningen går till på följande sätt: Den vanliga initiala testdosen till vuxna är 25 eller 50 mikrogram som administreras långsamt i det intratekala rummet med barbotage (man växlar mellan intratekal administrering av baklofen och aspiration av cerebrospinalvätska för att erhålla en lämplig blandning) under en period som inte understiger en minut. Ett positivt svar består av en signifikant minskning av muskeltonus och/eller spasmernas frekvens och/eller svårighetsgrad. Med intervall på minst 24 timmar kan dosen ökas i steg om 25 mikrogram till en maximal testdos om 100 mikrogram, om svaret är mindre än önskat.

Efter varje bolusinjektion måste patienten övervakas i 4 till 8 timmar.

Effekten av en enskild intratekal dos inträder vanligtvis $\frac{1}{2}$ till 1 timme efter administrering. Den maximala spasmolytiska effekten inträder cirka 4 timmar efter administrering och varar cirka 4 till

8 timmar. Tiden till debut av effekt, maximal effekt och varaktighet av effekt varierar från patient till patient och beror på dos, symtomens svårighetsgrad, administreringssätt och administreringshastighet.

Det är stor variabilitet mellan patienter avseende känslighet för intratekalt baklofen. Tecken på allvarlig överdosering (koma) har observerats hos vuxna efter en enskild testdos på 25 mikrogram.

Patienter som inte svarar på en testdos på 100 mikrogram ska inte ges ytterligare dosökningar och behandlingen ska inte övergå till kontinuerlig intratekal infusion.

Återupplivningsutrustning och utbildad personal måste finnas till hand under screening, dositrering och påfyllningar.

Övervakning av andnings- och hjärtfunktion är nödvändigt under den här fasen, särskilt hos patienter med hjärt-lungsjukdom och respiratorisk muskelsvaghet eller de som behandlas med bensodiazepinliknande preparat eller opiater, vilka löper större risk för andningsdepression (se avsnitt 4.5).

Screeningfas för pediatrik population

Den initiala testdosen med lumbalpunktion för patienter mellan 4 och < 18 år bör vara 25-50 mikrogram/dag, baserad på barnets ålder och storlek. Hos patienter som inte svarar kan dosen ökas med 25 mikrogram/dag var 24:e timme. Den maximala screeningdosen ska inte överstiga 100 mikrogram/dag till pediatrika patienter.

Dositreringsfas

När patientens svar på baklofen har fastställts, kan intratekal infusion påbörjas. Baklofen administreras oftast med en infusionspump som är implanterad i bröstkorgsväggens eller bukväggens vävnader. Implantation av pumpar ska bara utföras på sjukhus som har erfarenhet av detta för att minska riskerna under den perioperativa fasen.

Infektion kan öka risken för kirurgiska komplikationer och komplicera försök att justera dosen.

Det krävs en mycket noggrann patientanpassad dositrering på grund av risken för stora skillnader i svar mellan patienterna på en administrerad dos.

Efter implantation, om testdosen har effekt i mer än 12 timmar, ska denna användas som den initiala dagliga dosen. Om testdosens effekt är kortare än 12 timmar, ska den initiala dagliga dosen vara dubbla testdosen. Dosen får inte ökas under de första 24 timmarna. Efter de första 24 timmarna justeras dosen långsamt dagligen för att erhålla önskad effekt.

Den antispastiska effekten av baklofen inträder 6 till 8 timmar efter att den kontinuerliga infusionen påbörjats och når sitt maximum inom 24 till 48 timmar.

Vuxna patienter med spasticitet av spinalt ursprung: Efter de första 24 timmarna ska den dagliga dosen ökas långsamt i steg om 10 % till 30 % och endast en gång var 24:e timme, tills önskad klinisk effekt har uppnåtts.

Vuxna patienter med spasticitet av cerebralt ursprung: Efter de första 24 timmarna ska den dagliga dosen ökas långsamt i steg om 5 % till 15 % och endast en gång var 24:e timme, tills önskad klinisk effekt har uppnåtts.

Vid användning av en programmerbar pump bör dosen endast justeras en gång under en 24-timmarsperiod. Vid användning av icke-programmerbara pumpar med en kateterlängd som frisätter 1 ml lösning per dag, rekommenderas ett intervall på 48 timmar för att kunna bedöma reaktionen på dosen. Om en avsevärd ökning av den dagliga dosen inte ökar den kliniska effekten ska pumpens funktion och kateterns permeabilitet kontrolleras.

Om dosen har ökat signifikant utan tydlig klinisk effekt ska pumpens funktion och kateterns öppenhet kontrolleras.

Under testfasen samt under titreringsfasen efter implantation ska patienterna övervakas noga på en avdelning med all nödvändig utrustning och personal. Återupplivningsutrustning måste finnas omedelbart till hands i händelse av en livshotande reaktion eller om det uppstår mycket allvarliga biverkningar. För att begränsa riskerna under den perioperativa fasen får pumpen endast implanteras på sjukhus med erfaren personal.

Underhållsbehandling för vuxna

Det kliniska målet är att bibehålla muskeltonus så nära det normala som möjligt, och att minimera spasmernas frekvens och svårighetsgrad utan att framkalla oacceptabla biverkningar (se avsnitt 4.8). Den lägsta dos som ger ett adekvat svar ska användas. Retention av viss spasticitet är önskvärd för att förhindra att patienten upplever en känsla av "förlamning". Dessutom kan en viss muskeltonus och tillfälliga spasmer hjälpa till att stödja cirkulatorisk funktion och eventuellt förhindra bildande av djup ventrombos.

Hos patienter med **spasticitet med spinalt ursprung** är underhållsdosen för långvariga kontinuerliga infusioner av intratekalt baklofen normalt 300 till 800 mikrogram baklofen/dag. De lägsta och högsta dagliga doser som noterats ha administrerats till enskilda patienter under doseringstitrering är 12 mikrogram respektive 2 003 mikrogram (USA-studier). Erfarenhet med doser över 1 000 mikrogram/dag är begränsad. Under de första behandlingsmånaderna måste dosen kontrolleras och justeras särskilt ofta.

Hos patienter med **spasticitet av cerebralt ursprung** är underhållsdoser som rapporterats under långvarig behandling med kontinuerlig intratekal infusion av Baclofen Accord mellan 22 och 1 400 mikrogram baklofen per dag, med genomsnittliga dagliga doser på 276 mikrogram efter en observationsperiod på 1 år och 307 mikrogram efter 2 år. Barn under 12 år kräver vanligtvis lägre doser (intervall: 24 till 1 199 mikrogram/dag; genomsnitt: 274 mikrogram/dag).

Initial underhållsbehandling för pediatrik population

Hos barn i åldern 4 till < 18 år med spasticitet av cerebralt eller spinalt ursprung är den initiala underhållsdosen för långvarig kontinuerlig infusion av baklofen mellan 25 och 200 mikrogram/dag (mediandos: 100 mikrogram/dag). Den totala dagliga dosen tenderar att öka under det första behandlingsåret. Underhållsdosen behöver således justeras efter individuellt kliniskt svar. Det finns begränsad erfarenhet av doser som överstiger 1 000 mikrogram/dag.

Administreringssätt

Baklofen administreras oftast som en kontinuerlig infusion omedelbart efter implantationen. Efter att patienten har stabiliserats avseende daglig dos och funktionsstatus, och förutsatt att pumpen medger det, kan ett mer komplex administreringssätt påbörjas för att optimera spasticitetskontrollen under olika tider på dygnet. Exempel: Patienter som har ökad spasticitet nattetid kan behöva en ökning på 20 % av infusionshastigheten. Förändringar av flödeshastighet bör programmeras så att den startar två timmar före önskad klinisk effekt.

Det flesta patienter kräver successiva dosökningar för att bibehålla optimalt svar under kronisk behandling på grund av minskat behandlingssvar eller sjukdomsprogression. Hos patienter med spasticitet av spinalt ursprung kan den dagliga dosen ökas successivt med 10-30 % för att bibehålla adekvat symtomkontroll. Om spasticiteten är av cerebralt ursprung ska en dosökning begränsas till 20 % (intervall: 5-20 %). I båda fallen kan den dagliga dosen också minskas med 10-20 % om patienten får biverkningar.

Om en signifikant dosökning plötsligt blir nödvändig tyder det på en kateterkomplikation (ögla, rispa, förskjutning) eller funktionsfel på pumpen. För att förhindra omfattande svaghet ska dosen av baklofen justeras med försiktighet när spasticitet krävs för att bibehålla funktion.

Cirka 5 % av patienterna som får långvarig behandling blir refraktära för dosökning. Detta kan bero på behandlingssvikt. Det saknas tillräcklig erfarenhet för att göra rekommendationer om hur behandlingssvikt ska hanteras. Detta fenomen har dock ibland behandlats på sjukhus som en ”drug holidays” som består av successiv minskning av intratekalt baklofen under en period om 2 till 4 veckor och byte till alternativa metoder för behandling av spasticitet. Efter den här perioden kan känslighet för intratekalt baklofen fastställas igen: behandlingen ska återupptas med den initiala kontinuerliga infusionsdosen, följt av en titreringsfas för att undvika överdosering. Detta bör återigen genomföras under slutenvårdsförhållanden.

Försiktighet ska iakttas vid byte från baklofen till morfin och vice versa (se avsnitt 4.5).

Under hela behandlingsperioden är det lämpligt att regelbundet kontrollera behandlingseffekter och biverkningar av Baclofen Accord. Dessa kontroller kan ske oftare under behandlingens titreringsfas än under den kroniska underhållsfasen. Infusionssystemets funktion måste kontrolleras regelbundet. En lokal infektion eller ett funktionsfel kan leda till avbrott av den intratekala administreringen av baklofen med livshotande konsekvenser (se avsnitt 4.4).

Behandlingsavbrott

Förutom vid överdoseringsrelaterade akutfall (se avsnitt 4.9), ska behandlingen med Baclofen Accord alltid sättas ut gradvis med successiva dosminskningar. Baklofen får inte sättas ut abrupt (se avsnitt 4.4 ”Varningar och försiktighet”).

Utsättningssymtom

I händelse av abrupt utsättande av intratekal administrering av baklofen kan följdtilstånd som hög feber, förändrat mental tillstånd, ökad spasticitet som en rebound-effekt och muskelstelhet uppstå oavsett orsak till avbrottet. I sällsynta fall kan dessa progrediera till krampanfall/status epilepticus, rabdomyolys, flerorgansvikt och dödsfall (se avsnitt 4.4).

Utsättningssymtom kan eventuellt förväxlas med förgiftningssymtom. De kräver också att patienten läggs in på sjukhus.

Behandling om utsättningssymtom uppstår

En snabb och korrekt diagnos och behandling på en akutmottagning eller intensivvårdsavdelning är viktig för att förhindra eventuella livshotande effekter på centrala nervsystemet och systemiska effekter av utsättning av intratekalt baklofen (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientgrupper

Hos patienter med långsam CSF-cirkulation, t.ex. på grund av blockering till följd av inflammation eller trauma, kan den fördröjda migrationen av baklofen minska den antispastiska effekten och förstärka biverkningarna (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion som får behandling med Baclofen Accord. Ingen dosjustering rekommenderas eftersom levern inte har någon signifikant betydelse i metabolismen av baklofen efter intratekal administrering av Baclofen Accord. Nedsatt leverfunktion förväntas således inte påverka den systemiska exponeringen av baklofen (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Inga studier har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion som får behandling med Baclofen Accord. Hos patienter med nedsatt njurfunktion kan dosen behöva justeras för att ta hänsyn till det kliniska tillståndet och den nedsatta njurfunktionens omfattning (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för baklofen för behandling av allvarlig spasticitet av cerebralt eller spinalt ursprung hos barn under 4 år har inte fastställts.

Implantation av pumpen kräver en viss kroppsstorlek.

Användning av intratekalt baklofen till den pediatrika populationen ska bara förskrivas av medicinska specialister med nödvändig kunskap och erfarenhet.

Erfarenheten hos barn under 4 år är begränsad.

Äldre patienter (≥ 65 år)

Som en del av kliniska studier har några patienter över 65 år behandlats med baklofen utan att specifika problem har observerats. Erfarenhet av baklofen tabletter visar dock att biverkningar kan uppstå oftare hos den här patientgruppen. Äldre patienter ska således övervakas noga för utveckling av biverkningar.

Administrering: särskilda specifikationer

Baclofen Accord 0,5 mg/ml, och 2 mg/ml är avsedda att användas med infusionspumpar. Vilken koncentration som ska användas beror på doskraven och storleken på pumpens reservoar. Vänligen se tillverkarens bruksanvisning som innehåller alla specifika rekommendationer.

Den koncentration av baklofen som krävs när pumpen fylls beror på den totala dagliga dosen och pumpens administreringshastighet. Om andra baklofenkoncentrationer än 50 mikrogram/ml, 0,5 mg/ml, eller 2 mg/ml krävs kan Baclofen Accord i ampuller spädas till en lägre koncentration. Spädning måste utföras under aseptiska förhållanden med steril natriumklorid injektionsvätska, lösning som är fri från konserveringsmedel. Beakta anvisningarna från pumptillverkaren. Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Baclofen Accord får bara administreras med särskilt försiktighet till patienter med:

- nedsatt CSF-cirkulation på grund av passagehinder
- epilepsi eller andra cerebrala krampsjukdomar
- bulbära paralytiska symtom eller partiell pares av andningsmuskulaturen
- akuta eller kroniska förvirringstillstånd
- psykotiska tillstånd, schizofreni eller Parkinsons sjukdom
- dysreflexi i det autonoma nervsystemet i anamnesen
- cerebrovaskulär svikt och andningssvikt
- befintlig hypertoni av blåsfinktern
- nedsatt njurfunktion
- peptiskt magsår
- gravt nedsatt leverfunktion.

För patienter med spasticitet på grund av huvudskada bör långvarig behandling med intratekalt baklofen inte sättas in förrän spasticitetssymtomen är stabila (dvs. minst ett år efter skadan).

Barn måste ha en tillräcklig kroppsmassa för att ta emot den implanterbara pumpen för kronisk infusion. Användning av intratekalt baklofen i den pediatrika populationen bör förskrivas endast av specialister med nödvändiga kunskaper och erfarenheter. Det är mycket begränsade kliniska data avseende säkerhet och effekt av användningen av intratekalt baklofen hos barn under fyra år.

Test-, implantations- och dositreringsfaser av den intratekala behandlingen måste utföras på sjukhus under noggrann medicinsk övervakning av läkare med erforderlig kunskap och erfarenhet och sjukhus som har specifik erfarenhet för att säkerställa kontinuerlig övervakning av patienterna. På grund av eventuella livshotande händelser eller svåra biverkningar ska
--

lämplig medicinsk utrustning finnas nära till hands. Lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas innan behandlingen påbörjas.

Efter påfyllning av pumpen måste patienten övervakas i 24 timmar. En läkare måste finnas nära till hands under den här perioden.

I händelse av abrupt utsättande av intratekal administrering av baklofen kan följdtilstånd som hög feber, förändrat mental tillstånd, ökad spasticitet som en rebound-effekt och muskelstelhet uppstå oavsett orsaken till behandlingsavbrottet och kan i sällsynta fall progrediera till krampanfall/status epilepticus, rabdomyolys, flerorgansvikt och dödsfall.

För att förhindra abrupt avbrott av intratekal administrering av baklofen ska korrekt programmering och övervakning av infusionssystemet, tidsscheman och förfaranden för påfyllning av pumpen och pumpens larmsignaler beaktas extra noga. Patienterna och dess vårdgivare måste instrueras om behovet att komma på planerade besök för påfyllning och om de tidiga symtomen på utsättningssymtom av baklofen. Patienter med tydlig risk ska kontrolleras extra noga (t.ex. patienter med ryggmärgsskador i området vid den sjätte brösttryggskotan eller högre, patienter som har svårt att göra sig förstådda eller patienter som redan har utsättningssymtom i anamnes efter avbrott av oralt eller intratekalt baklofen).

Tillverkarna av infusionssystemen ger specifika anvisningar för programmering och påfyllning av pumpar och dessa måste strikt följas. Erfarenhet av kontinuerlig intratekal baklofeninfusion finns bara med en särskild pumpmodell. Det saknas dokumenterad erfarenhet med andra implanterbara pumpsystem.

Villkor för behandling med intratekalt baklofen omfattar förmåga att tolerera och svara på den enstaka intratekala injektionen av en dos på upp till 100 mikrogram baklofen som en bolusinjektion i form av intratekal lösning innehållande 50 mikrogram baklofen i 1 ml. Innan behandlingen med baklofen påbörjas ska otillfredsställande behandling med andra antispastiska läkemedel minskas.

Medicinsk support

Infusionssystemet ska inte implanteras förrän patientens reaktion på de enstaka intratekala injektionerna av baklofen 50 mikrogram/1 ml är tillräckligt fastställd. Den första intratekala administreringen, implantationen av infusionssystemet och den första infusionen och dostitreringen av baklofen har förknippats med risker som CNS-suppression, kardiovaskulär kollaps och andningssvikt. Dessa steg måste därför utföras med patienten ineliggande, med intensivvård tillgänglig och genom beaktande av doseringsanvisningarna och administrering. Nödvändig utrustning och support för omedelbart återupplivande vid livshotande symtom måste finnas tillgänglig. Behandlande läkare måste ha specifik erfarenhet av intratekal administrering och relaterade infusionssystem.

Övervakning av patienterna

Efter kirurgisk implantation av pumpen och framför allt under den initiala pumpaktiviteten och vid byte av baklofenkoncentration eller infusionshastighet, måste patienten övervakas noggrant tills hans/hennes tillstånd är stabilt. Behandlande läkare, patienten och sjukhuspersonalen samt andra personer som är inblandade i patientens vård måste ha fått adekvat information om riskerna med den här behandlingsmetoden. Framför allt måste dessa personer ha kunskap om symtomen på överdosering eller plötslig utsättning, de åtgärder som ska vidtas i dessa fall och skötsel av pumpen och implantationsstället.

Inflammatorisk härd vid spetsen på den implanterade katetern

Fall av inflammatorisk härd på spetsen av den implanterade katetern, vilket kan leda till allvarlig neurologisk försämring har rapporterats. Ett orsakssamband med intratekalt baklofen kunde dock inte fastställas. De vanligaste symtomen i samband med inflammatorisk härd är: 1) minskat behandlingssvar (förvärrad spasticitet, återkomst av spasticitet som tidigare varit väl kontrollerad,

utsättningssymtom, dåligt svar på dosökningar, eller frekventa eller stora dosökningar), 2) smärta, 3) neurologiska bortfallssymtom/dysfunktion. Läkare ska övervaka patienter som står på intraspinal behandling noggrant för eventuella nya neurologiska tecken eller symtom, särskilt om apoteksberedda läkemedel eller om blandningar innehållande opioider används. Hos patienter med nya neurologiska tecken eller symtom på inflammatorisk härd bör neurokirurgisk konsultation övervägas eftersom många symtom på inflammatorisk härd inte är olika de symtom som en patient med allvarlig spasticitet upplever till följd av sin sjukdom. I vissa fall kan en bildundersökning vara lämplig för att bekräfta eller utesluta diagnosen inflammatorisk härd.

Implantation av pumpen

Innan pumpen implanteras ska patienterna vara infektionsfria eftersom en infektion ökar riskerna för kirurgiska komplikationer. Dessutom kan en systemisk infektion komplicera försöken att justera dosen.

Påfyllning av pumpreservoaren

Pumpreservoaren ska fyllas på av en läkare som har särskild utbildning i enlighet med pumptillverkarens anvisningar. Påfyllningsintervall ska beräknas noggrant för att förhindra att reservoaren töms eftersom det skulle resultera i återkomst av svår spasticitet (se avsnittet Utsättningsfenomen).

Påfyllning ska utföras under strikta aseptiska förhållanden för att förhindra kontaminering av mikroorganismer och infektioner. Varje påfyllning och varje manipulering av pumpens reservoar ska följas av en observationsfas anpassad till den kliniska situationen. Extrem försiktighet måste iakttas vid påfyllning av en implanterad pump som har en åtkomstport med direkt åtkomst till den intratekala katetern. Injektion via åtkomstporten direkt till katetern kan leda till livshotande överdosering.

Ytterligare information om dosjustering

Ibland är en viss grad av spasticitet nödvändig för att bibehålla kroppshållning och balans eller andra funktioner. För att undvika kraftig svaghet och således förhindra patienten från att falla, ska baklofen i dessa fall administreras med försiktighet. En viss nivå av muskeltonus och tillfälliga spasmer kan också vara nödvändig för att stödja cirkulatorisk funktion och förhindra djup ventrombos.

Utsättningsfenomen (inklusive symtom associerade med kateter eller att medicinteknisk utrustning inte fungerar)

Abrupt utsättande av baklofen, oavsett orsak, kan visa sig i ökad spasticitet som en rebound-effekt, prurit, parestesi (stickningar eller sveda) och hypotoni. Detta kan leda till följd tillstånd som ett hyperaktivt tillstånd och okontrollerade spasmer, till feber, och till symtom som liknar dem vid malignt neuroleptiskt syndrom, t.ex. förändringar av mentalt tillstånd och muskelstelhet. I sällsynta fall har dess symtom utvecklats till krampanfall/status epilepticus, muskelnedbrytning (rabdomyolys), koagulationsstörningar (koagulopati), flerorgansvikt och dödsfall.

Alla patienter som får intratekalt baklofen löper risk för abrupt utsättning. Av detta skäl måste patienterna och deras vårdgivare informeras om behovet av att komma på planerade besök för påfyllning av pumpen och de måste instrueras om tecken och symtom på baklofenutsättning, speciellt de som inträffar under en tidig fas.

Tidiga symtom på utsättning omfattar återkomst av den spasticitet som fanns från början, klåda, lågt blodtryck, parestesi och priapism. Vissa kliniska tecken på avancerat utsättningsyndrom liknar dem vid autonom dysreflexi, infektion eller sepsis, malign hypertermi, malignt neuroleptiskt syndrom eller andra tillstånd som ses vid ett hypermetabolt tillstånd eller omfattande rabdomyolys.

Andra symtom på abrupt utsättning kan vara hallucinationer, psykotiska, maniska eller paranoidea tillstånd, svår huvudvärk och sömnlöshet. En autonom kris med hjärtsvikt har observerats i ett fall med en patient med ett syndrom som liknar Stiff-Mans syndrom.

I de flesta fall inträder utsättningssyndrom inom några timmar eller några dagar efter avbrott av den intratekala administreringen. Vanliga skäl för abrupt avbrott av intratekal administrering är funktionsfel på katetern (speciellt problem med anslutningen), liten volym i pumpens reservoar och fel i medicinteknisk utrustning (se avsnitt 4.8). Komplikationer relaterade till medicinteknisk utrustning har rapporterats, vilka resulterade i förändringar i läkemedelstillförseln. I vissa fall har detta lett till utsättningssymtom, inklusive dödsfall. Se specifikationerna för den medicintekniska utrustningen för detaljer. För att förhindra abrupt avbrott av den intratekala administreringen av baklofen ska särskilt programmering och övervakning av infusionssystemet, tidsschemat och förfarande vid påfyllning av pumpen och pumpens larmsignaler beaktas.

Behandling av symtom vid avbrott/utsättning

En snabb och korrekt diagnos och behandling på en akutmottagning eller intensivvårdsavdelning är viktig för att förhindra eventuella livshotande effekter på centrala nervsystemet och systemiska effekter av utsättning av baklofen. Rekommenderad behandling är återinsättning av baklofen med samma eller ungefär samma dos som före avbrott av administrering av baklofen. Om administreringen av baklofen bara kan återupptas efter en fördröjning kan behandling med GABA-agonister, t.ex. oralt eller enteralt baklofen, enterala, orala eller intravenösa bensodiazepiner förhindra eventuella dödsfall. Det finns dock ingen garanti för att bara administrering av oralt eller enteralt baklofen räcker för att förhindra progression av symtomen på utsättning av baklofen.

Nedsatt njurfunktion

Efter dosering av oralt baklofen har svåra neurologiska utfall rapporterats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet ska således iakttas under administrering av intratekalt baklofen till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Äldre patienter > 65 år

Äldre patienter kan vara mer känsliga för biverkningar av oralt baklofen under titreringsfasen och detta kan även gälla intratekalt baklofen.

Natrium

0,5 mg/ml (20 ml injektionsflaska):

Detta läkemedel innehåller 180 mg natriumklorid, motsvarande 70,81 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 3,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

2 mg/ml (5 ml ampull):

Detta läkemedel innehåller 45 mg natriumklorid, motsvarande 17,70 mg natrium per ampull, motsvarande 0,9 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

2 mg/ml (20 ml injektionsflaska):

Detta läkemedel innehåller 180 mg natriumklorid, motsvarande 70,81 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 3,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Skolios

Debut av skolios eller försämring av en redan existerande skolios har rapporterats hos patienter som behandlas med Baclofen Accord. Tecken på skolios bör uppmärksammas under behandlingen med Baclofen Accord.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Begränsad erfarenhet föreligger vid användning av intratekalt baklofen angående specifika läkemedelsinteraktioner. Då låg systemisk exponering av baklofen har observerats efter administrering av intratekalt Baclofen Accord, antas risken för farmakokinetiska interaktioner vara liten (se avsnitt 5.2).

När det är möjligt ska alla samtidiga orala antispastiska läkemedel sätta ut för att förhindra en eventuell överdosering eller negativa interaktioner, helst innan infusionen med baklofen påbörjas och under noggrann medicinsk övervakning. Eventuellt abrupt minskning eller utsättning av samtidiga antispastiska läkemedel bör dock undvikas under kronisk behandling med baklofen. Alkohol och andra ämnen som påverkar CNS Samtidig administrering av baklofen och andra läkemedel som har en hämmande effekt på funktioner i centrala nervsystemet (t.ex. analgetika, neuroleptika, barbiturater, bensodiazepiner, anxiolytika) kan förstärka effekten av baklofen. Framför allt bör samtidigt intag av alkohol undvikas eftersom interaktionerna med alkohol inte går att förutsäga.

Tricykliska antidepressiva

Vid samtidigt intag med baklofen tabletter kan vissa specifika läkemedel för behandling av depression (tricykliska antidepressiva) förstärka effekten, och som en följd av detta kan omfattande muskelavslappning uppstå. Av detta skäl kan en sådan interaktion vid samtidig administrering av baklofen och tricykliska antidepressiva inte uteslutas.

Antihypertensiva

Eftersom samtidig användning av oralt baklofen och antihypertensiva läkemedel kan öka blodtrycksfall kan det vara nödvändigt att kontrollera blodtrycket. Om lämpligt ska dosen av det antihypertensiva läkemedlet minskas.

Levodopa/dopadekarboxylashämmare

Samtidig användning av oralt baklofen och levodopa/dopadekarboxylashämmare ledde till ökad risk för biverkningar som visuella hallucinationer, förvirringstillstånd, huvudvärk och illamående. Försämring av symtom på Parkinsons sjukdom har också rapporterats. Således ska försiktighet iaktas när intratekalt baklofen administreras till patienter som får behandling med levodopa/dopadekarboxylashämmare.

Morfin

Samtidig användning av morfin och intratekalt baklofen har lett till hypotoni hos en patient. Det kan inte uteslutas att andningsstörningar eller CNS-störningar också kan uppstå i sådana fall. Av detta skäl ska man komma ihåg att det finns en ökad risk för dessa störningar vid samtidig administrering av opiater eller bensodiazepiner.

Anestetika

Samtidig användning av intratekalt baklofen och allmän narkos (t.ex. fentanyl, propofol) kan öka risken för hjärtstörningar och krampanfall. Försiktighet ska således iaktas när anestetika administreras till patienter som får intratekalt baklofen.

Det finns i nuläget ingen information om samtidig administrering av baklofen med andra intratekalt administrerade läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av intratekalt baklofen till gravida kvinnor. Efter intratekal administrering kan små mängder baklofen detekteras i maternell plasma (se avsnitt 5.2). Baklofen går över till placenta och har visat reproduktionseffekter (se avsnitt 5.3). Baklofen ska inte användas under graviditet om inte den förväntade nyttan för mamman uppväger de eventuella riskerna för barnet.

Amning

Baklofen utsöndras i bröstmjolk men kliniskt relevanta nivåer förväntas inte på grund av den låga plasmakoncentrationen av baklofen hos mammor behandlade med intratekalt baklofen. Baclofen Accord kan användas under amning.

Fertilitet

Djurstudier har visat att intratekalt baklofen troligen inte har några biverkningar på fertiliteten (se avsnitt 5.3). Det finns inga data, som ger upphov till särskilda rekommendationer för kvinnor i fertil ålder.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Förmågan att köra bil och använda maskiner kan vara kraftigt nedsatt under behandling med intratekalt baklofen. Alkoholkonsumtion ökar den här nedsättningen ytterligare.

Lugnande effekter på centrala nervsystemet (CNS) som somnolens och sedering har rapporterats hos vissa patienter som får intratekalt baklofen. Andra listade händelser omfattar ataxi, hallucinationer, diplopi och utsättningssymtom.

På grund av dessa biverkningar, har Baclofen Accord betydande påverkan på förmågan att köra bil och använda maskiner. Patienter som upplever dessa biverkningar bör avrådas från bilkörning och användning av maskiner. Hos patienter behandlade med intratekalt baklofen bör förmågan att fortsätta köra bil eller använda komplexa maskiner rutinmässigt utvärderas av behandlande läkare.

4.8 Biverkningar

Biverkningar listas under rubriker efter frekvens, den vanligaste först, med hjälp av följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Frekvens Organklasser	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($> 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Metabolism och nutrition		Nedsatt aptit	Dehydrering		
Psykiatriska tillstånd		Depression, förvirringstillstånd, disorientering, agitation, ångest.	Själv mordstankar, själv mordsförsök, hallucinationer, paranoia, dysfori, eufori		
Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens	Krampanfall, letargi, dysartri, huvudvärk, parestesi, insomni, sedering, yrsel. Krampanfall och huvudvärk är vanligare hos patienter med cerebral spasticitet	Ataxi, hypotermi, dysfagi, minnesstörning, nystagmus		
Ögon		Ackommodationsstörningar med dimsyn eller diplopi			
Hjärtat			Bradykardi		
Blodkärll		Ortostatisk hypotoni	Djup ventrombos, hypertoni, blodvallning, blekhet		

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Andningsdepression, aspirationspneumoni, dyspné, bradypné.			
Magtarmkanalen		Kräkningar, förstoppning, diarré, illamående, muntorrhet, kraftig salivavsöndring. Illamående och kräkningar är vanligare hos patienter med cerebral spasticitet	Ileus, hypogaeusi		
Hud och subkutan vävnad		Urtikaria, pruritus	Alopeci, hyperhidros		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Hypotoni	Hypertoni, asteni			Skolios
Njurar och urinvägar		Urinretention, urininkontinens. Urinretention är vanligare hos patienter med cerebral spasticitet			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Sexuell dysfunktion			Erektill dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Perifer ödem, ansiktsödem, smärta, feber, frossa.		Livshotande utsättningssymtom på grund misslyckad läkemedelsadministration	

Ett säkert orsakssamband mellan observerade biverkningar och administreringen av intratekalt baklofen är inte alltid möjlig eftersom en del av de observerade biverkningarna också kan vara symtom på den bakomliggande sjukdom som behandlas. Särskilt biverkningar som uppstår ofta, som yrsel, ostadighetskänsla, somnolens, huvudvärk, illamående, blodtrycksfall och muskelsvaghet, beror vanligtvis på läkemedlet.

Krampanfall, huvudvärk, illamående, kräkningar och urinretention uppstår oftare hos patienter med spasticitet av cerebralt ursprung än hos patienter med spasticitet av spinalt ursprung.

Äggstockscystor har påvisats genom palpation hos cirka 5 % av patienterna med multipel skleros som fick behandling med oralt baklofen i upp till ett år. I de flesta fall försvann cystorna spontant medan patienten fortsatte få läkemedlet. Det är känt att äggstockscystor uppstår spontant hos en andel av den normala kvinnliga populationen.

Biverkningar på grund av infusionssystemet

Dessa kan omfatta inflammatorisk härd vid kateterspetsen, förskjutning/öglaruptur (rispa) på katetern med eventuella komplikationer, infektion vid implantationsstället, meningit, septikemi, serom och hematoma i pumpfickan med eventuell inflammationsrisk, felaktig pumpfunktion och CSF-läckage samt hudperforation efter en lång tid, och över- eller underdosering på grund av felaktig hantering, varvid ett orsakssamband med baklofen inte kan uteslutas i vissa fall.

Komplikationer relaterade till medicinteknisk utrustning har rapporterats, vilka resulterade i förändringar i läkemedelstillförseln, detta lett till utsättningssymtom, inklusive dödsfall (se avsnitt 4.4). Se specifikationerna för den medicinska utrustningen för detaljer.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Vid de första tecknen på överdosering av intratekalt baklofen ska patienten läggas in på sjukhus om han/hon behandlas som en poliklinikpatient.

Patienten måste övervakas noga för tecken och symtom på överdosering under hela behandlingen, framför allt under den initiala testfasen och titreringsfasen, men även när baklofen sätts in igen efter ett behandlingsavbrott.

Tecken på överdosering kan uppstå plötsligt eller smygande.

Överdoser kan t.ex. uppstå som en följd av oavsiktlig administrering av innehållet i katetern under kontroll av kateterns öppenhet eller placering. Andra möjliga orsaker är programmeringsfel, extremt snabb dosökning, samtidig oral administrering av baklofen eller funktionsfel på pumpen. I ett fall visade en vuxen patient tecken på allvarlig överdosering (koma) efter injektion av en enskild dos på 25 mikrogram intratekalt baklofen.

Symtom:

Kraftig muskelhypotoni, ostadighetskänsla, yrsel, somnolens, seder, krampanfall, medvetlöshet, hypotermi, kraftig salivavsöndring, illamående och kräkningar.

Andningsdepression, apné och koma uppstår vid en kraftig överdosering. Krampanfall kan uppstå vid dosökning eller, vilket är vanligare, under återhämtning från en överdosering.

Behandling:

Det finns ingen specifik antidot för behandling av överdosering med baklofen. I allmänhet ska följande steg vidtas:

- Kvarvarande lösning av intratekalt baklofen ska tömmas från pumpen så snart som möjligt.
- Patienter med andningsdepression ska vid behov intuberas tills baklofen har eliminerats.
- Om lumbalpunktion inte är kontraindicerad kan 30 till 40 ml cerebrospinalvätska (CSF) dras ut under det tidiga förgiftningsstadiet för att minska koncentrationen av baklofen i cerebrospinalvätska (CSF)
- Upprätthållande av hjärt-kärlfunktion.
- Om spasmer uppstår ska diazepam intravenöst administreras försiktigt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Muskuloskeletalt system, muskelavslappande, centralt verkande medel, andra centralt verkande medel, ATC-kod: M03BX01

Verkningsmekanism

Den exakta verkningsmekanismen för baklofen som ett muskelavslappande och antispastiskt läkemedel är inte helt klarlagd. Baklofen hämmar både mono- och polysynaptisk reflexöverföring i

ryggmärgen genom att stimulera GABAB-receptorer. Baklofen är en kemisk analog till den hämmande neurotransmittorn gamma-aminosmörsyra (GABA).

Neuromuskulär överföring påverkas inte av baklofen. Baklofen utövar en antinociceptiv effekt. Vid neurologiska sjukdomar som förknippas med spasm av skelettmuskler har de kliniska effekterna av baklofen en gynnsam effekt på reflektoriska muskelkontraktioner och minskar tydligt smärtsam spasm, automatismer och klonus. Baklofen förbättrar patienttrörlighet, vilket ger patienterna större självständighet och underlättar fysioterapi. Hos människor såväl som hos djur har baklofen visat sig ha allmänna lugnande egenskaper på centrala nervsystemet och orsaka sederig, somnolens och andnings- och hjärt-kärldpression. Baklofen kan även ha en dosberoende hämmande effekt på erektil funktion hos män.

Intratekal bolus

Tillslagstiden är vanligtvis en halv till en timma efter en intratekal bolus. Maximal spasmhämmande effekt inträder ungefär 4 timmar efter dosering och effekten kan vara mellan 4 och 8 timmar. Tillslag, maximalt svar och varaktighet kan variera hos olika patienter beroende på dosen och symtomens svårighetsgrad.

Kontinuerlig infusion

Baklofens spasmhämmande effekt ses 6 till 8 timmar efter att den kontinuerliga infusionen påbörjats. Maximal effekt observeras inom 24 till 48 timmar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Effekter av långsam CSF-cirkulation bör beaktas när det gäller farmakokinetiska data för intratekalt baklofen.

Absorption

Infusion direkt i det spinala subaraknoidala rummet kringgår absorption och innebär åtkomst till receptorerställena i ryggmärgens bakhorn.

Baklofen som administreras direkt i det intratekala rummet innebär att effektiva CNS-koncentrationer uppnås med efterföljande plasmakoncentrationer som är minst 100 gånger lägre än de som uppstår vid orala administreringar.

Distribution

Efter en enstaka intratekal bolusinjektion/snabb infusion varierar den distributionsvolym som beräknats från koncentrationen i CSF från 22 till 157 ml. Genomsnittet på cirka 75 ml motsvarar ungefär den humana CSF-volymen och indikerar att det i huvudsak är här baklofen distribueras.

Vid kontinuerlig intratekal infusion av dagliga doser mellan 50 och 1 200 mikrogram uppnås steady-state-koncentrationer av baklofen i CSF i lumbalområdet som är mellan 130 och 1 240 nanogram/ml inom 1 till 2 dagar.

Under kontinuerlig intratekal infusion av dagliga doser mellan 95 och 190 mikrogram, när steady-state har uppnåtts, byggs en koncentrationsgradient av baklofen upp i intervallet 1,8 : 1 och 8,7 : 1 (genomsnitt = 4 : 1) mellan lumbal CSF och subaraknoidal CSF. Detta är av klinisk betydelse eftersom spasticitet i de nedre extremiteterna kan behandlas effektivt utan större påverkan på de övre extremiteterna, med färre biverkningar i centrala nervsystemet på grund av läkemedlets effekt på hjärncentra.

Plasmakoncentrationen av baklofen under intratekal infusion av kliniskt använda doser är under 5 nanogram/ml (≤ 10 nanogram/ml hos barn) och således under de analytiska kvantifieringsgränserna. Under intratekal infusion överskrider plasmakoncentrationerna inte 5 nanogram/ml, vilket bekräftar att baklofen bara långsamt passerar blod-hjärnbarriären.

Eliminering

Halveringstiden för eliminering från CSF efter en enstaka intratekal bolusinjektion/snabb infusion av 50 till 135 mikrogram baklofen är mellan 1 och 5 timmar.

Både efter en enstaka bolusinjektion och efter kontinuerlig infusion i ryggmärgens subaraknoidalrum vid bruk av en implanterad pump var genomsnittlig clearance från CSF cirka 30 ml/timme (motsvarande den fysiologiska omsättningshastigheten för CSF).

Den mängd baklofen som infunderas under 24 timmar elimineras nästa helt med CSF under samma tidsperiod. Systemiskt baklofen elimineras nästan fullständigt via njurarna i oförändrad form. En metabolit (beta-(p-klorfenyl)-gamma-hydroxibutansyra) som bildas i små mängder i levern via oxidativ deaminering är inaktiv. Undersökningar tyder på att baklofen inte metaboliseras i CSF. Andra elimineringsvägar anses inte vara signifikanta enligt den information som i nuläget är tillgänglig.

Från djurexperiment är det tydligt att den aktiva substansen samlas i CSF efter administrering av höga doser. Inga undersökningar har gjorts om i vilken omfattning detta fynd är relevant för människa och vilka följder som kan förväntas.

Äldre patienter (≥ 65 år)

Det finns inga farmakokinetiska data för äldre efter administrering av intratekalt baklofen. När en enstaka dos av den orala formuleringen administreras tyder data på att äldre har en långsammare eliminering men en liknande systemisk exponering för baklofen jämfört med unga vuxna. Extrapoleringen av dessa resultat till flerdosbehandling tyder dock på att det inte finns någon signifikant farmakokinetisk skillnad mellan unga vuxna och äldre.

Pediatrika patienter

Hos pediatrika patienter (i åldern 8-18 år), som fick kronisk intratekal infusion av baklofen med doser mellan 77-400 mikrogram/ml, hade plasmakoncentrationen vid eller under 11 nanogram/ml.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga farmakokinetiska data för patienter med nedsatt leverfunktion efter administrering av baklofen. Men eftersom levern inte spelar någon signifikant roll vid dispositionen av baklofen är det inte troligt att dess farmakokinetik skulle förändras till en kliniskt signifikant nivå hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Det finns inga farmakokinetiska data för patienter med nedsatt njurfunktion efter administrering av baklofen. Eftersom baklofen i huvudsak elimineras oförändrat genom njurarna kan ansamling av oförändrad aktiv substans hos patienter med nedsatt njurfunktion inte uteslutas.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Lokal tolerans

Histologiska undersökningar i studier med kontinuerlig intratekal infusion av baklofen till råttor (2-4 veckor) och hundar (2-4 månader) har inte visat några tecken på lokal reaktion eller inflammation på grund av baklofen.

Efter 3 månaders intratekal infusion på får observerades en lätt inflammatorisk härd under histopatologisk undersökning utan att det ledde till några kliniska observationer.

Gentoxicitet och karcinogenicitet

Gentoxicitetstester *in vivo* och *in vitro* har inte visat någon mutagen effekt. En 2-årig studie på råttor (oral administrering) har visat att baklofen inte är karcinogen. Den här studien visade en dosberoende ökning av förekomsten av äggledarcystor och en mindre tydlig ökning av förekomsten av hypertrofiska och/eller hemorragiska binjurar. Den kliniska relevansen för dessa fynd är okänd.

Reproduktionseffekter

Baklofen har ingen effekt på fertiliteten hos honråttor. Eventuella effekter på fertilitet hos hanar har inte undersökts. Baklofen är inte teratogent hos möss, råttor och kaniner vid doser som är minst 125 gånger den maximala intratekala dosen i mg/kg. Oralt administrerat baklofen har visat sig öka förekomsten av omfalocoe (ventralt bråck) hos råttfoster som fått cirka 500 gånger den maximala intratekala dosen uttryckt som en dos i mg/kg. Denna avvikelse observerades inte på möss eller kaniner.

Oralt baklofen har visat sig fördröja fostertillväxt (benbildning) vid doser som också ledde till maternell toxicitet hos råttor och kanin. Baklofen orsakade breddökning av den vertebrala bågen hos råttfoster vid höga intraperitoneala doser.

Intratekalt baklofen har sannolikt inga biverkningar på prenatal eller postnatal utveckling baserat på orala studier på råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6. Glukos har visat sig vara inkompatibelt med baklofen eftersom en kemisk reaktion inträffar mellan de två ämnena.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska/ampull: 2 år

Efter öppnande/spädning: Använd omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande/spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Baclofen Accord 0,5 mg/ml infusionsvätska, lösning

20 ml injektionsflaska av klart glas (typ I) med en bromobutylgummipropp och en grå snäppförslutning av aluminium.

Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

Baclofen Accord 2 mg/ml infusionsvätska, lösning

5 ml ampull av klart glas (typ I).

Varje förpackning innehåller 1, 5 eller 10 ampuller.

20 ml injektionsflaska av klart glas (typ I) med en bromobutylgummipropp och en grön snäppförslutning av aluminium.

Varje förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Om andra baklofenkoncentrationer krävs kan Baclofen Accord spädas under aseptiska förhållanden med steril natriumklorid injektionsvätska, lösning som är fri från konserveringsmedel. Ampullerna/injektionsflaskorna ska inte blandas med andra injektions- eller infusionsvätskor, lösningar (glukos har visat sig vara inkompatibelt med baklofen eftersom en kemisk reaktion inträffar mellan de två ämnena).

Kompatibiliteten för Baclofen Accord med komponenter i infusionspumpen (inklusive kemisk stabilitet för baklofen i reservoaren) och förekomsten av bakterier i det inbyggda bakterieretentiva filtret ska bekräftas med pumptillverkaren före användning.

Varje ampull/injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk och ej användning lösning ska kasseras. Använd endast klara och färglösa lösningar, fria från partiklar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,5 mg/ml: MTnr 63755
2 mg/ml: MTnr 63756

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-01-19

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-01-19