

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Lioresal 50 mikrogram/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Lioresal 0,5 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Lioresal 2 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 50 mikrogram, 0,5 mg resp. 2 mg baklofen.

Hjälpämne(n) med känd effekt

1 ampull à 1 ml (50 mikrogram/ml) innehåller 3,54 mg (0,15 mmol) natrium.
1 ampull à 5 ml (2 mg/ml) innehåller 17,70 mg (0,77 mmol) natrium.
1 ampull à 20 ml (0,5 mg/ml) innehåller 70,89 mg (3,08 mmol) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Svår kronisk spasticitet förorsakad av t.ex. multipel skleros, cerebral pares, degenerativa, traumatiska, neoplastiska eller infektionsbetingade skador i CNS och som inte svarar på peroralt administrerade läkemedel mot spasticitet och/eller till patienter som upplever oacceptabla biverkningar vid effektiva perorala doser.

Stelkramp.

Pediatrisk population

Lioresal är avsett för patienter 4 till <18 år gamla med svår, kronisk spasticitet med cerebralt ursprung eller spinalt ursprung (associerad med skada, multipel skleros eller annan ryggmärgsjukdom) 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

Intratekal administrering av Lioresal bör endast göras 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.

Administreringsätt

Lioresal är avsett för administrering i enstaka bolusdoser (via spinalkateter eller lumbalpunktion) och för kronisk användning i implanterbara infusionspumpar lämpliga för kontinuerlig administrering av läkemedlet i intratekalt utrymme.

SynchroMed Infusion System är ett lämpligt infusionssystem med påfyllbara reservoarer som efter allmän eller lokal anestesi implanteras i subkutan ficka vanligen på bukväggen. Systemet är förenat

med en intratekal kateter som går subkutant till det subaraknoidala rummet. Kontinuerlig administrering av Lioresal kan oftast påbörjas omedelbart efter implantation.

Dosering

Innan kontinuerlig behandling med Lioresal påbörjas måste patienterna visa terapeutiskt svar på en intratekalt given Lioresal bolustestdos. En testdos administreras via lumbalpunktion eller en intratekal kateter och infusionstiden ska vara minst en minut. Den vanliga initiala testdosen är 25 mikrog eller 50 mikrog och kan ökas med 25 mikrog med minst 24 timmars mellanrum tills ett ca 4–8 timmars svar observerats. För att anses ha terapeutiskt svar på behandlingen ska patienten visa en signifikant minskning i muskeltonus och/eller spasticitet. Det kliniska målet är att upprätthålla en så normal muskeltonus som möjligt och att minimera frekvensen och svårighetsgraden av spasticiteten utan att orsaka oacceptabla biverkningar. För att undvika känsla av förlamning i aktuell del av kroppen är det önskvärt att bibehålla viss spasticitet. Dessutom kan en viss grad av muskeltonus och enstaka spasmer verka som stöd för den cirkulatoriska funktionen och eventuellt förebygga bildning av djup ventrombos. Patienter som inte svarar terapeutiskt på en 100 mikrog testdos ska inte ges ökad dos eller övervägas för kontinuerlig intratekal Lioresal behandling.

För att bestämma den initiala totala dygnsdosen av Lioresal efter implantation av infusionspump ska den testdos som gav positiv effekt dubbleras och ges under en period av 24 timmar. Om effekten av testdosen bibehölls under mer än 12 timmar ska denna dos användas som 24-timmarsdos. Inga dosökningar ska vidtagas under de första 24 timmarna.

Efter de första 24 timmarna kan dosen ökas med 10–30 % dagligen tills önskad effekt nås. Om programmerbara infusionspumpar används ska dosen ökas endast en gång per dygn. Intervaller om 48 timmar föreslås för icke programmerbara infusionspumpar med en 76 cm lång kateter som levererar 1 ml/dag för utvärdering av terapeutiskt svar. Underhållsdos vid långvarig kontinuerlig infusion av Lioresal varierar från 10–1200 mikrog/dag och de flesta patienter behöver en underhållsdos mellan 300–800 mikrog/dag. Erfarenheten av doser högre än 1000 mikrog/dag är begränsad.

Sedan patienten stabiliserats med avseende på underhållsdos och funktionellt status påbörjas eventuell dosjustering för att optimera effekten på spasticitet vid olika tider på dygnet. Patienter som t.ex. har ökad spasticitet under natten kan behöva en 20-procentig ökning av sin infusionshastighet under denna tid. Dygnsdosen kan också reduceras med 10–20 % om patienterna upplever biverkningar. Ändringar i infusionshastigheten ska programmeras att starta två timmar före tiden för önskad klinisk effekt.

Behandlingskontroll

Under långtidsbehandling blir omkring 5 % av patienterna refraktära även till ökande doser. Ett sätt att behandla denna tolerans är att under en 10-14 dagars period växla över till intratekalt morfinsulfat, fritt från konserveringsmedel. Därefter kan som regel behandlingen återinsättas. Lämplig dos för återinsättning är den initiala kontinuerliga dygnsdosen. Försiktighet ska iakttas vid övergång från intratekalt Lioresal till morfin och vice versa (se avsnitt 4.5).

Avbrytande av behandlingen

Behandlingen ska alltid avslutas gradvis. Plötsligt avbrytande av intratekal tillförsel av Lioresal kan orsaka ett livshotande tillstånd (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientpopulationer

Nedsatt njurfunktion

Inga studier har genomförts hos patienter med nedsatt njurfunktion som får intratekal behandling med Lioresal. Eftersom baklofen huvudsakligen utsöndras oförändrat via njurarna (se avsnitt 5.2) bör användning ske med särskild omsorg och försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har genomförts hos patienter med nedsatt leverfunktion som får intratekal behandling med Lioresal. Ingen dosjustering rekommenderas då levern inte har någon betydande roll för metaboliseringen av baklofen efter intratekal administrering av Lioresal. Nedsatt leverfunktion förväntas inte påverka den systemiska exponeringen av läkemedlet (se avsnitt 5.2).

Barn och ungdomar

Hos patienter 4 till <18 år gamla bör den initiala testdosen via lumbalpunktion vara 25–50 mikrog/dag baserat på barnets ålder och storlek. Patienter som inte svarar terapeutiskt kan ges en dosökning på 25 mikrog var 24:e timme. Den maximala testdosen bör inte överstiga 100 mikrog/dag hos barn och ungdomar.

Hos barn 4 till <18 år gamla med spasticitet med cerebralt och spinalt ursprung varierar den initiala underhållsdosen vid långvarig kontinuerlig infusion av intratekalt Lioresal från 25 till 200 mikrog/dag (mediandos: 100 mikrog/dag). Den totala dagliga dosen tenderar att öka under det första behandlingsåret. Därför behöver underhållsdosen justeras baserat på den individuella kliniska responsen. Erfarenheten av doser högre än 1000 mikrog/dag är begränsad.

Säkerhet och effekt av intratekalt Lioresal vid behandling av svår spasticitet med cerebralt eller spinalt ursprung hos barn yngre än 4 år har inte fastställts (se avsnitt 4.4).

Äldre patienter

Under de kliniska studierna har flertalet patienter över 65 års ålder behandlats med intratekalt Lioresal utan ökad risk jämfört med yngre patienter. Eftersom doserna titreras individuellt förväntas inga specifika problem för denna åldersgrupp (se avsnitt 4.4 samt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Lioresal ska ej administreras intravenöst, intramuskulärt eller subkutant.

4.4 Varningar och försiktighet

Administrering av Lioresal epiduralt rekommenderas ej.

Första dosen och dosjustering ska ges med adekvat återupplivningsberedskap. Det finns stora variationer i känsligheten för intratekalt givet Lioresal. Tecken på allvarlig överdos (koma) har observerats hos en vuxen patient efter en enkel testdos om 25 mikrog. Speciell uppmärksamhet bör därför ägnas symtom på överdosering under de initiala faserna, vid varje tillfälle då infusionspumpens doshastighet och/eller koncentrationen av Lioresal i reservoaren justeras samt vid återinsättande efter en period av behandlingsavbrott.

Allvarlig överdosering kan också inträffa vid oavsiktlig tillförsel av kateterinnehållet under analys av kateteröppenhet. Eventuellt fel i infusionspumpens funktion, programmeringsfel, för snabba dosökningar och samtidig behandling med peroralt Lioresal är andra eventuella orsaker till överdosering. En lokal infektion eller byte av kateter kan orsaka ett plötsligt avbrott av den intratekala Lioresaltillförseln med därav följande symtom (se avsnitt 4.2 samt avsnitt 4.4).

Övervakning av andnings- och kardiovaskulära funktioner är viktigt under och efter administrering av testdos i synnerhet hos patienter med hjärt-/lungsjukdom och respiratorisk muskelsvaghet liksom hos dem som samtidigt behandlas med bensodiazepinpreparat eller opiater.

Patienter ska vara infektionsfria innan pumpen implanteras, eftersom närvaro av infektion kan öka risken för kirurgiska komplikationer. Dessutom kan en systemisk infektion försvåra försöken att justera dosen.

Påfyllnad av reservoaren måste göras aseptiskt av kvalificerad personal väl förtrogen med sådant arbete. Intervallen mellan påfyllningarna bör beräknas noggrant för att undvika tömning av reservoaren, eftersom detta kan medföra att grav spasticitet återkommer eller att de potentiellt livshotande symtom som kan uppstå vid plötsligt avbrytande av behandling med Lioresal intratekalt uppkommer (se ”4.4 Utsättningssymtom vid plötsligt avbrytande av intratekal Lioresaltillförsel” nedan).

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

Utsättningssymtom vid plötsligt avbrytande av intratekal Lioresaltillförsel (inklusive symtom associerade med kateter eller att infusionssystemet inte fungerar).

Plötsligt avbrytande av intratekal behandling med Lioresal kan orsaka ett livshotande tillstånd med symtom som är förenliga med malignt neuroleptikasyndrom. Symtomen inkluderar ökad spasticitet, klåda, parestesier och hypotension som kan förvärras till ett hyperaktivt tillstånd med kramper, hypertermi, mental påverkan och muskelstelhet. I sällsynta fall kan symtomen förvärras ytterligare med epileptiska anfall inklusive status epilepticus, rabdomyolys, koagulationsrubbnig och multiorgansvikt som leder till döden.

Några av de utsättningssymtom som har satts i samband med plötsligt avbrytande av intratekal behandling med Lioresal kan likna autonom dysreflexi, infektion (sepsis), malign hypertermi, malignt neuroleptikasyndrom eller andra tillstånd som har satts i samband med ett hypermetabolt tillstånd eller omfattande rabdomyolys. Patienter och vårdgivare ska informeras om vikten av att infinna sig till de planerade besöken för att fylla på pumpen. De bör även undervisas om utsättningssymtomen vid plötsligt avbrytande av baklofenbehandling, särskilt de symtom som kommer tidigt efter avbrytandet (t.ex. priapism).

I de flesta rapporterade fall uppkom utsättningssymtomen inom några timmar till efter ett par dagar efter det att intratekal behandling med Lioresal avbrutits. Vanliga orsaker till ett plötsligt avbrytande av intratekal tillförsel av Lioresal har varit bristfällig kateterfunktion och låg volym i pumpheservoaren och fel i infusionssystemet (se avsnitt 4.8). Tekniskt fel på infusionssystemet som resulterat i över- eller underdosering har rapporterats. I fall av underdosering, ledande till utsättningssymtom, har även enstaka dödsfall rapporterats.

För att förhindra plötsliga avbrott i intratekal behandling med Lioresal krävs noggrann uppmärksamhet på programmering och monitorering av infusionssystemet, påfyllningsproceduren och tidpunkten för påfyllning, samt alarmer till pumpen. Pumpstillverkarens instruktioner för implantation, programmering och påfyllning av den implanterbara pumpen måste följas noggrant.

Lämplig behandling av utsättningssymtom vid plötsligt avbrytande av intratekal Lioresaltillförsel är återinsättning av samma eller liknande dos som gavs innan behandlingen avbröts. Om tillförsel av intratekalt Lioresal fördröjs kan behandling med GABA-agonister, såsom peroralt eller enteralt givet Lioresal eller peroral, enteral eller intravenös bensodiazepin förhindra uppkomst av potentiellt livshotande tillstånd. Peroralt eller enteralt givet Lioresal som enda åtgärd bör ej ses som tillräckligt för att hindra uppkomst av utsättningssymtom efter plötsligt avbrytande av intratekalt Lioresal.

Förvirringstillstånd, hallucinationer, ångest, maniska eller paranoidea tillstånd, takykardi, epileptiska anfall (status epilepticus) och – som ett reboundfenomen – tillfälligt förvärrad spasticitet har rapporterats vid abrupt utsättande av peroralt Lioresal, i synnerhet efter långtidsmedicinering.

Särskilda patientpopulationer

Hos patienter med onormal CSF cirkulation kan distributionen av läkemedlet förändras och därmed den kliniska effekten.

Patienter som lider av schizofreni, förvirringstillstånd eller andra psykoser samt Parkinsons sjukdom ska behandlas med särskild försiktighet och hållas under noggrann övervakning, eftersom försämring av dessa tillstånd observerats vid peroral administration av Lioresal.

Noggrann övervakning av patienter med ytterligare riskfaktorer för självmord ska åtfölja läkemedelsbehandling. Patienter (och vårdgivare till patienter) ska uppmärksammas på behovet av övervakning avseende klinisk försämring, självmordsbeteende eller -tankar eller ovanliga förändringar i beteende, samt att söka läkarhjälp omedelbart om dessa symtom uppkommer.

Försiktighet ska iaktas hos patienter som har epilepsi eftersom epileptiska anfall rapporterats vid överdos och vid utsättandet av intratekalt administrerat Lioresal. Försiktighet bör även iaktas vid terapeutiska doser av läkemedlet.

Lioresal ska användas med försiktighet hos patienter med autonom dysreflexi. Nociceptiva stimuli eller abrupt utsättande av intratekalt givet Lioresal kan utlösa autonom dysreflexi.

Patienter med cerebrovaskulär eller respiratorisk insufficiens kan försämrans av baklofen.

Nedsatt njurfunktion

Efter peroral administrering av Lioresal har allvarliga neurologiska händelser rapporterats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Därför bör försiktighet iakttas när intratekalt Lioresal ges till patienter med nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population

Hos patienter med spasticitet förorsakad av skallskada rekommenderas inte övergång till långvarig intratekal behandling med Lioresal förrän de spastiska symtomen har stabiliserats (d.v.s. minst ett år efter skadan).

Barn bör ha tillräcklig kroppsstorlek för att implantationspumpen för kronisk infusion ska passa. Intratekal användning av Lioresal hos barn och ungdomar bör endast förskrivas av medicinska specialister med erforderlig kunskap och erfarenhet. Kliniska data är mycket begränsade gällande säkerhet och effekt av intratekalt Lioresal för behandling av barn yngre än 4 år.

Äldre patienter

Äldre patienter (>65 år) kan vara mer känsliga för biverkningar av peroralt givet Lioresal under titreringsfasen och detta kan också vara gällande för intratekalt Lioresal.

Inflammatorisk härd på spetsen av den implanterade katetern

Fall av inflammatorisk härd på spetsen av den implanterade katetern, vilket kan leda till allvarlig neurologisk försämring har rapporterats. De mest frekventa symtom som associerats med inflammatorisk härd är: 1) minskad terapeutisk respons (förvärrad spasticitet, återkomst av spasticitet som tidigare varit väl kontrollerad, utsättningssymtom, dåligt svar vid ökande doser, eller frekvent eller stora dosökningar), 2) smärta, 3) neurologiska bortfallssymtom/dysfunktion. Läkare bör monitorera patienter som får intraspinal terapi noggrant för observation av nya neurologiska tecken eller symtom på inflammatorisk härd, 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 användandet av avbildande teknik vara lämplig för bekräftelse eller uteslutande av diagnosen inflammatorisk härd.

Skolios

Debut av skolios eller försämring av en redan existerande skolios har rapporterats hos patienter som behandlas med Lioresal injektions-/infusionsvätska. Tecken på skolios bör uppmärksammas under behandlingen.

Natriuminnehåll

En ampull med 1 ml Lioresal injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 3,54 mg natrium (0,15 mmol) per ampull, motsvarande 0,18 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

En ampull med 5 ml Lioresal injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 17,7 mg natrium (0,77 mmol) per ampull, motsvarande 0,88 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

En ampull med 20 ml Lioresal injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 70,9 mg natrium (3,08 mmol) per ampull, motsvarande 3,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Begränsad erfarenhet föreligger vid användning av intratekalt givet Lioresal i kombination med systemiska läkemedel. Då låg systemisk exponering av baklofen har observerats efter administrering av intratekalt Lioresal, antas risken för farmakokinetiska interaktioner vara liten (se avsnitt 5.2).

Observerade eller förutsedda interaktioner

Levodopa/DDC-hämmare

Samtidig användning rekommenderas inte. Samtidig användning av peroralt Lioresal och Levodopa/DDC-hämmare har visats ge ökad risk för biverkningar som synhallucinationer, förvirringstillstånd, huvudvärk och illamående. Förvärrade symtom på parkinsonism har också rapporterats. Därför bör försiktighet iakttas när intratekalt Lioresal ges till patienter som får behandling med Levodopa/DDC-hämmare.

Anestesiläkemedel

Samtidig användning av intratekalt baklofen och läkemedel för generell anestesi (t.ex. fentanyl och propofol) kan öka risken för kardiovaskulära störningar och krampanfall. Därför bör försiktighet iakttas när anestesiläkemedel ges till patienter som får intratekalt Lioresal.

Morfin

Kombinationen morfin och intratekalt givet Lioresal orsakade blodtryckssänkning hos en patient. Risken för att denna kombination kan orsaka apné eller andra CNS symtom kan inte uteslutas.

Alkohol och CNS-dämpande substanser

De dämpande effekterna på CNS av alkohol och andra substanser (t.ex. analgetika, neuroleptika, barbiturater, bensodiazepiner, anxiolytika) kan förstärkas av Lioresal.

Antihypertensiva läkemedel

Samtidig behandling med peroralt Lioresal och antihypertensiva läkemedel kan framkalla blodtrycksfall varför det kan vara nödvändigt att kontrollera blodtrycket och justera dosen av antihypertensiva läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns en begränsad mängd data från behandling av gravida kvinnor med intratekalt Lioresal. Efter intratekal administrering av Lioresal kan små mängder av baklofen detekteras i moderns plasma (se avsnitt 5.2). Djurdata har visat att baklofen kan passera placentarriären. Därför bör Lioresal ej

användas under graviditet annat än då den förväntade nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Efter peroral administrering passerar baklofen över i modersmjölk men risken för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser. Efter intratekal administrering av Lioresal kan små mängder av baklofen detekteras i moderns plasma (se avsnitt 5.2). Baklofen förväntas inte finnas i mjölk hos moder som får intratekal behandling med Lioresal och inga specifika rekommendationer ges.

Fertilitet

Djurstudier har visat att intratekalt baklofen sannolikt inte har oönskade effekter på fertilitet under kliniskt relevanta förhållanden (se avsnitt 5.3).

Inga särskilda rekommendationer finns för kvinnor i fertil ålder.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med Lioresal kan reaktionsförmågan nedsättas. Effekter på centrala nervsystemet såsom sömnhet och sedation har rapporterats hos vissa patienter under behandling med intratekalt Lioresal. Andra biverkningar som kan förekomma är ataxi, hallucinationer, dubbelseende, utsättningssymtom och yrsel. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t.ex. vid bilkörning.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har observerats i kliniska prövningar och i kliniskt bruk.

Biverkningarna (tabell 1) redovisas efter organsystemklass enligt MedDRA. Inom varje organsystemklass presenteras de vanligast förekommande biverkningarna först. Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad. För varje biverkan anges frekvensområdet enligt följande vedertagna definition (CIOMS III): 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 ($< 1/10\ 000$), inga känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 1

<i>Metabolism och nutrition</i>	
Mindre vanliga	Dehydrering
<i>Psykiska störningar</i>	
Vanliga	Depression, ångest, agitation
Mindre vanliga	Suicidtankar och försök, hallucinationer, paranoia, eufori
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Mycket vanliga	Sömnhet
Vanliga	Epileptiska anfall, förvirringstillstånd, sedation, yrsel, huvudvärk, parestesi, dysartri, letargi, insomningssvårigheter, desorientering
Mindre vanliga	Ataxi, minnesstörning, nystagmus
Ingen känd frekvens*	Dysfori
<i>Ögon</i>	
Vanliga	Akommodationsstörningar, suddigt seende, dubbelseende
<i>Hjärtat</i>	
Vanliga	Bradykardi
<i>Blodkärl</i>	
Vanliga	Hypotension

Mindre vanliga	Hypertension, djup ventrombos, hudrodnad, blekhet
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	Andningsdepression, pneumoni, dyspné
Ingen känd frekvens*	Förlångsammad andningsfrekvens
Magtarmkanalen	
Vanliga	Illamående, kräkning, förstoppning, muntorrhet, diarré, minskad aptit, ökad salivering
Mindre vanliga	Ileus, sväljningssvårigheter, smakrubbning
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Urtikaria, pruritus, ansiktsödem och/eller perifert ödem
Mindre vanliga	Alopeci, ökad svettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	Hypotoni
Vanliga	Hypertoni
Ingen känd frekvens*	Skolios
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Urininkontinens (slapp blåsa, blåsspasm), urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga	Sexuell störning
Ingen känd frekvens*	Erektill dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Asteni, pyrexia, smärta, frossa
Mindre vanliga	Hypotermi
Sällsynta	Livshotande utsättningssymtom på grund av plötsligt avbrytande av intratekal Lioresal behandling (se avsnitt 4.4)

* Baserat på spontanrapportering och litteraturfall efter marknadsföring för intratekalt Lioresal. Eftersom dessa biverkningar rapporteras på frivillig basis från en population av okänd storlek, är det inte möjligt att beräkna en tillförlitlig frekvens och denna är därför kategoriserad som "ingen känd frekvens".

Biverkningar associerade med infusionssystemet (inflammatorisk härd på spetsen av den implanterade katetern med möjliga komplikationer) har rapporterats, där orsakssamband i vissa fall inte kunnat uteslutas. Tekniskt fel på infusionssystemet, som resulterat i över- eller underdosering har rapporterats. I fall av underdosering, ledande till utsättningssymtom, har även enstaka dödsfall rapporterats (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
 Box 26
 751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Tecken på överdosering kan uppträda smygande eller plötsligt.

Tecken på överdosering

Uttalad muskelhypotoni, dåsigheit, yrsel, sömnhet, hypotermi, hypersalivation, illamående och kräkning.

Behandling

Det finns ingen antidot för behandling av allvarlig intoxikation med intratekalt administrerat Lioresal, men följande åtgärder ska vidtagas:

1. Infusionspumpen ska tömmas på resterande Lioresallösning.
2. Patienter med andningsdepression ska om så erfordras respiratorbehandlas tills läkemedlet eliminerats.

Om lumbalpunktion ej är kontraindicerat ska man i det tidiga skedet av inträffad intoxikation överväga att tömma CSF på 30–40 ml för att reducera koncentrationen av Lioresal i CSF.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Spasmolytikum med spinal angreppspunkt, ATC-kod M03BX01

Verkningsmekanism

Baklofen är en kemisk analog till den hämmande neurotransmittorn gamma-aminosmörtsyra (GABA). Baklofen hämmar både mono- och polysynaptisk reflexöverföring i ryggmärgen genom att stimulera GABA B receptorer. Baklofen uppvisar effekt på reflektoriska muskelkontraktioner och minskar smärtsam spasm, automatism, hyperreflexi, trismus och klonus. Baklofen utövar en antinociceptiv effekt. Neuromuskulär överföring påverkas inte av baklofen. Baklofen givet intratekalt är ett alternativ till neurokirurgiska ingrepp.

Intratekal bolusdos

Tillslagstiden är vanligtvis en halv till en timma efter administrering av en engångsdos baklofen. Maximal spasmhämmande effekt inträder ungefär 4 timmar efter dosintag och effekten varar mellan 4–8 timmar. Tillslag, maximalt svar och duration kan variera hos olika patienter beroende på dosens storlek och symtomens svårighetsgrad samt metod och hastighet i administreringen av läkemedlet.

Kontinuerlig intratekal infusion

Baklofens spasmhämmande effekt ses 6–8 timmar efter påbörjande av kontinuerlig infusion. Maximal effekt observeras inom 24–48 timmar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

På grund av långsam CSF-cirkulation och baklofens koncentrationsgradient från lumbar till cistern CSF bör de farmakokinetiska parametrar som beskrivs nedan tolkas med beaktande av stor inter- och intra-individuell variabilitet.

Absorption

Genom infusion i det spinala subaraknoidala utrymmet utövar Lioresal sin effekt direkt via receptorerna i ryggradens bakhorn.

Distribution

Efter intratekal enstaka bolusdos varierar distributionsvolymen mellan 22–157 ml framräknad utifrån volymerna i CSF.

Med kontinuerlig intratekal infusion av baklofen ger dagliga doser om 50–1200 mikrog koncentrationer i CSF som ligger mellan 130–1240 ng/ml. Utifrån halveringstiden mätt i CSF,

kommer CSF steady-statekoncentrationer att nås inom 1–2 dagar. Plasmakoncentrationen av baklofen överstiger inte 5 ng/ml under intratekal infusion.

Eliminering

Halveringstiden för elimination i CSF efter engångs bolusdos varierar från en till fem timmar. Halveringstiden för baklofen efter det att steady-state nåts i CSF har inte bestämts. Efter både engångs- och kontinuerlig intratekal infusion med användandet av implanterbar infusionspump var CSF clearance 18–78 resp. 20–52 ml/timme. Elimination från CNS är ej studerad.

Vid steady-stateförhållanden under kontinuerlig intratekal infusion byggs en koncentrationskurva upp av baklofen i ett område mellan 1,8:1 och 8,7:1 (medelvärde 4:1) från lumbalt till cisternalt CSF.

Särskilda patientpopulationer:

Äldre patienter

Inga farmakokinetiska data är tillgängliga hos äldre patienter efter intratekal administrering av Lioresal. Vid en engångsdos uppvisar de äldre patienterna (n=12, 69–81 år) en något längre halveringstid och lägre maximal plasma koncentration men en liknande AUC av baklofen jämfört med vuxna under 65 års ålder.

Pediatrik population

Vid kronisk intratekal infusion med doser mellan 77–440 mikrog/dag (n=6, 11–18 år) så var plasmakoncentrationen omkring eller under 10 ng/ml.

Nedsatt leverfunktion

Inga farmakokinetiska data är tillgängliga hos patienter med nedsatt leverfunktion efter administrering av intratekalt Lioresal. Då levern inte har någon betydande roll för metabolismen av baklofen är kliniskt relevant påverkan på farmakokinetiken osannolik hos patienter med nedsatt leverfunktion (se även avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Inga farmakokinetiska data är tillgängliga hos patienter med nedsatt njurfunktion efter intratekal administrering av Lioresal. Eftersom Lioresal huvudsakligen utsöndras oförändrat via njurarna kan ackumulering av oförändrat läkemedel inte uteslutas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se även avsnitt 4.2 och 4.4).

Kliniska studier

Inga nya kliniska data finns tillgängliga.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Lokala reaktioner

Subakuta och subkroniska studier med kontinuerlig intratekal infusion av baklofen på två djurarter (råtta, hund) har inte visat tecken på lokal irritation eller inflammation vid histologisk undersökning. Prekliniska studier i djurmodeller har visat att bildning av inflammatorisk härd är direkt relaterad till höga doser och hög koncentration av intratekala opioider. Ingen inflammatorisk härd bildades med baklofen som singelbehandling.

Mutagenicitet och carcinogenicitet

Tester på bakterier, däggdjursceller, jäst och kinesiska hamstrar var negativa gällande mutagen och genotoxisk potential för baklofen. Resultaten indikerar att baklofen sannolikt inte har mutagen potential.

En studie på råttor under två år (peroral administrering) visade att baklofen ej är carcinogen. En dosrelaterad ökning av incidensen av ovarialcystor och en mindre markant ökning av förstörade och/eller hemorragiska binjuror observerades.

Toxicitet vid upprepad dosering

Upprepad administrering av intratekalt baklofen associerades inte med utveckling av inflammatorisk härd i studier hos råttor och hundar. Inga förändringar av ryggmärg och närliggande vävnad eller irritation och inflammation i ryggmärg och omgivande vävnader noterades hos någon av djurarterna.

Reproduktionstoxicitet

Intratekalt baklofen har sannolikt inte oönskade effekter på fertilitet eller på prenatal eller postnatal utveckling baserat på perorala studier hos råttor och kaniner. Peroralt givet Lioresal har visats öka förekomsten av omfalocelos (navelsträngsbråck) hos foster till råttor som fått ca 500 gånger den maximala intratekala dosen uttryckt som mg/kg. Denna missbildning sågs inte hos möss eller kaniner. Peroralt administrerat Lioresal har visats ge försenad fostertillväxt (benbildning) vid doser som också gav maternell toxicitet hos råttor och kaniner. Baklofen orsakade breddning av kotbågen hos råttfoster vid hög dos givet intraperitonealt.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid, vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Lioresal ampuller för intratekal administrering ska som regel inte blandas med andra infusions- eller injektionslösningar. Dextros visar sig oförenlig på grund av kemisk reaktion med baklofen.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglösa glasampuller, glastyp 1 enligt Europeiska farmakopén.

Förpackningsstorlekar:

Ampuller 5 x 1 ml (50 mikrogram/ml)

Ampuller 1 x 20 ml (0,5 mg/ml)

Ampuller 1 x 5 ml (2 mg/ml)

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Lioresal injektions-/infusionsvätska är avsett för intratekal injektion och för kontinuerlig intratekal infusion enligt riktlinjer som anges i respektive infusionspumptillverkarens specifikationer.

Stabilitet

Lioresal har visat sig stabilt under 11 veckor i SynchroMed Infusionssystem.

Andra infusionspumpar bör inte användas innan bekräftelse på att pumpens tekniska specifikationer och baklofens stabilitet i reservoaren uppfyller kraven för intratekal administrering av Lioresal.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Sverige AB
Box 1218
164 28 Kista

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Lioresal ampull 50 mikrogram/ml: 12617
Lioresal ampull 0,5 mg/ml: 12618
Lioresal ampull 2 mg/ml: 12619

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1995-12-20 / 2009-01-14

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-06-30