

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lioresal 10 mg tabletti
Lioresal 25 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 10 mg tai 25 mg baklofeenia (beeta-(aminometyyli)-p-kloorihydrokinnamiinihappo).

Baklofeeni on optisesti aktiivisten R(-) ja S(-) muotojen raseeminen seos.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:
Vehnätärkkelys

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valmisteen kuvaus.

Tabletit 10 mg: Valkoinen tai hieman kellertävä, pyöreä tabletti, Ø 7 mm, jakourteinen, merkintä C/G, K/J.

Tabletit 25 mg: Valkoinen tai hieman kellertävä, pyöreä tabletti, Ø 8 mm, jakourteinen, merkintä C/G, U/R.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Luurankolihassten spastisuuden hoito multipeliskleroosissa. Tulehduksellista, degeneratiivista, traumaattista, neoplastista tai tuntematonta alkuperää olevissa selkäytimen sairauksissa esiintyvien spastisten tilojen hoito; esim. spastinen spinaaliparalyysi, amyotrofinen lateraaliskleroosi, syringomyelia, transversaalinen myeliitti, traumaattinen paraplegia tai parapareesi ja selkäytimen kompressio. Aivoperäiset lihasspasmit, erityisesti sellaiset, jotka johtuvat CP-oireyhtymästä sekä sellaiset, jotka ovat syntyneet äkillisten aivoverenkiertohäiriöiden seurauksena tai liittyvät neoplastiseen tai degeneratiiviseen aivosairauteen.

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat)

Lioresal on tarkoitettu 0-18-vuotiaiden lasten ja nuorten aivoperäisten lihasspasmien hoitoon, ja erityisesti sellaisten, jotka johtuvat CP-oireyhtymästä sekä sellaisten, jotka ovat syntyneet äkillisten aivoverenkiertohäiriöiden seurauksena tai liittyvät neoplastiseen tai degeneratiiviseen aivosairauteen. Lioresal on tarkoitettu myös oireita lievittävään hoitoon tulehduksellisissa, degeneratiivisissa, traumaattisissa, neoplastisissa tai tuntematonta alkuperää olevissa selkäytimen sairauksissa; kuten multipeliskleroosi, spastinen spinaaliparalyysi, amyotrofinen lateraaliskleroosi, syringomyelia, transversaalinen myeliitti, traumaattinen paraplegia tai parapareesi ja selkäytimen kompressio.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Lioresal-hoito tulee aina aloittaa pienellä annoksella, jota suurennetaan vähitellen. Hoidossa suositellaan pienintä mahdollista annosta, jolla optimaalinen hoitovaste saavutetaan. Optimaalinen vuorokausiannos sovitetaan yksilöllisesti. Hoidon tarkoituksena on vähentää lihasnykäyksiä, koukistaja- ja ojentajalihastenspasmeja sekä spastisuutta, mutta pyrkien mahdollisimman paljon välttämään haittavaikutuksia.

Jotta lihastonus ei heikkenisi liiallisesti, Lioresal-valmistetta tulee käyttää varoen silloin, kun spastisuus on tarpeen pystyasennon ja liikkussa tarvittavan tasapainon ylläpitämisessä sekä silloin, kun sitä tarvitaan toimintakyvyn säilyttämiseen. Verenkierron tukemiseksi saattaa olla tärkeää säilyttää jonkinasteinen lihastonus ja sallia yksittäisiä lihasspasmeja.

Jos selvää hyötyä ei havaita 6-8 viikon kuluessa siitä, kun potilas saavutti optimaalisen annostason, on tilannetta arvioitava uudestaan ja päätettävä, jatketaanko Lioresal-hoitoa vai ei.

Hoito tulee aina lopettaa asteittain pienentämällä annosta noin 1-2 viikon välein, ellei kyseessä ole yliannostukseen liittyvä hätätapaus tai jos potilaalla on esiintynyt vakavia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.5).

Aikuiset

Hoito aloitetaan yleensä annoksella 15 mg/vrk, ja kokonaisvuorokausiannos jaetaan mieluiten 3 osa-annokseen. Vuorokausiannosta suurennetaan varovasti 15 mg:lla kolmen päivän välein, kunnes on saavutettu optimaalinen annostus. Joillakin herkästi reagoivilla potilailla saattaa olla tarpeen aloittaa hoito pienemmällä vuorokausiannoksella (5 mg tai 10 mg) ja lisätä annosta hitaammin (ks. kohta 4.4).

Optimaalinen vuorokausiannos on yleensä 30-80 mg. Tarkasti valvotuissa olosuhteissa sairaalahoidossa voidaan käyttää 100 - 120 mg:n vuorokausiannoksia.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat)

Hoito aloitetaan yleensä hyvin pienellä annoksella (vastaten noin 0,3 mg/kg/vrk), ja vuorokausiannos jaetaan 2-4 osa-annokseen (mieluiten neljään).

Annosta lisätään varovasti noin 1 viikon välein, kunnes riittävä yksilöllinen annostus saavutetaan.

Tavallinen vuorokausiannos ylläpito­hoidossa on 0,75-2 mg/kg. Alle 8-vuotiaiden lasten kokonaisvuorokausiannos ei saa ylittää 40 mg:n enimmäisannosta. Yli 8-vuotiaille lapsille voidaan käyttää 60 mg:n enimmäisvuorokausiannosta. Lioresal tabletit eivät sovi alle 33 kg painaville lapsille.

Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, *joiden munuaisten toiminta on heikentynyt* Lioresal-valmisteen käytössä tulee noudattaa varovaisuutta ja käyttää pienempiä annoksia. Jatku­vassa hemodialyysihoidossa olevilla potilailla plasman baklofeenipitoisuudet ovat korkeammat ja tästä syystä heillä tulee käyttää erityisen pieniä annoksia, n. 5 mg vuorokaudessa.

Loppuvaiheessa olevan munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä Lioresal-valmistetta olisi käytettävä vain, jos hoidon odotettujen hyödyn arvioidaan ylittävän siihen liittyvät mahdolliset riskit. Potilaiden tilannetta on seurattava tarkoin, jotta varhaiset toksisuuteen viittaavat merkit ja oireet havaittaisiin mahdollisimman aikaisessa vaiheessa (esim. uneliaisuus, letargia) (ks. kohdat 4.4. ja 4.9).

Maksan vajaatoiminta

Lioresal-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan toimintahäiriöitä. Maksa ei osallistu merkittävästi baklofeenin metaboliaan otettaessa Lioresal-valmistetta suun kautta (ks. kohta 5.3). Lioresal voi kuitenkin nostaa maksan entsyymiarvoja. Lioresal-valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on maksan toimintahäiriöitä (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Koska haittavaikutusten esiintyminen on todennäköisempää iäkkäillä potilailla, on suositettavaa, että heitä hoidettaessa noudatetaan varovaista annostelua ja että heitä valvotaan asianmukaisesti.

Potilaat, joiden spastiset tilat ovat aivoperäisiä

Koska haittavaikutusten esiintyminen on todennäköisempää potilailla, joiden spastiset tilat ovat aivoperäisiä, on suositettavaa, että heitä hoidettaessa noudatetaan varovaista annostelua ja että heitä valvotaan asianmukaisesti.

Antotapa

Lioresal tulee ottaa aterioiden yhteydessä pienen nestemäärän kera.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys baklofeenille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Psyykkiset ja hermostolliset sairaudet

Potilailla, joilla on spastisuuden lisäksi psykoottisia häiriöitä, skitsofreniaa, maanis-depressiivisiä häiriöitä, sekavuustiloja tai Parkinsonin tauti Lioresal-valmistetta tulee käyttää varovasti ja potilaita tulee valvoa tarkasti, koska nämä sairaudet voivat paheta.

Itsemurhia ja itsetuhoisuutta on raportoitu baklofeenihoitoa saavilla potilailla. Useimmissa tapauksissa potilailla on ollut lisäriskitekijöitä, jotka liittyvät suurentuneeseen itsemurhariskiin, kuten alkoholin käyttöhäiriö, masennus tai aiemmat itsemurhayritykset. Potilaita, joilla on itsemurhan lisäriskitekijöitä, on seurattava tarkasti lääkehoidon aikana. Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) täytyy olla tietoisia, että on tarpeen seurata kliinisen tilan pahenemisen merkkejä, itsetuhokäyttäytymistä tai -ajatuksia ja epätavallisia muutoksia käyttäytymisessä. Jos näitä oireita esiintyy, on hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon.

Baklofeenin käytön yhteydessä on raportoitu tapauksista, joihin on liittynyt väärinkäyttöä, päihdekäyttöä ja riippuvuutta. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on aiemmin ollut aineidenväärinkäyttöä, ja potilasta on seurattava baklofeenin väärinkäytön, päihdekäytön tai riippuvuuden oireiden varalta. Niitä ovat mm. annoksen suureneminen, lääkehakuisuus ja toleranssin kehittyminen.

Epilepsia

Eriytyistä huomiota tulee kiinnittää potilaisiin, joilla on epilepsia, koska Lioresal saattaa aiheuttaa kouristuskynnyksen alenemista. Yksittäisissä tapauksissa Lioresal-hoidon keskeyttämisen ja Lioresal-valmisteen yliannostelun yhteydessä on raportoitu epileptisiä kohtauksia. Riittävän kouristuksia estävän lääkityksen jatkaminen ja potilaiden huolellinen tarkkailu on tarpeen.

Muuta huomioitavaa

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Lioresal-valmistetta potilaille, joilla on tai on ollut mahahaava sekä sellaisille potilaille, joilla on aivoverisuonisairaus tai hengityksen, tai maksan toimintahäiriöitä.

Koska haittavaikutusten esiintyminen on todennäköisempää iäkkäillä potilailla ja potilailla, joiden spastiset tilat ovat aivoperäisiä, on suositeltavaa noudatettava varovaista annostelua (ks. kohta 4.2).

Asento ja tasapaino

Lioresal-valmistetta on käytettävä varoen kun spastisuutta tarvitaan pystyasennon ylläpitoon ja tasapainoon liikuttaessa (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä Lioresal-valmisteen käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta. Loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnassa Lioresal-valmistetta on käytettävä ainoastaan, jos hoidon odotettu hyöty ylittää siihen liittyvät mahdolliset riskit (ks. kohta 4.2). Yliannostuksen neurologisia merkkejä ja oireita, kuten toksisen enkefalopatian kliinisiä oireita (esim. sekavuus, desorientaatio, uneliaisuus ja tajunnan tason heikkeneminen), on havaittu potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt ja jotka ovat ottaneet baklofeeniannoksia (suun kautta) yli 5 mg/vrk. Potilaita, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, on seurattava tarkoin, jotta varhaiset toksisuuteen viittaavat oireet diagnosoitaisiin viipymättä.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun baklofeenia käytetään yhdessä sellaisten lääkeaineiden tai lääkevalmisteiden kanssa, joilla voi olla merkittävä vaikutus munuaisten toimintaan. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkoin ja baklofeenin päivittäinen annos on sovitettava vastaavasti baklofeenitoksisuuden estämiseksi.

Jos potilaalla ilmenee vaikea-asteista baklofeenitoksisuutta, voidaan Lioresal-hoidon keskeyttämisen lisäksi harkita ylimääräistä hemodialyysiä. Hemodialyysi on tehokas keino baklofeenin poistamiseksi elimistöstä, se lievittää kliinisiä yliannostusoireita ja lyhentää potilaan palautumisaikaa.

Virtsatiehäiriöt

Lioresal-hoidon aikana rakon tyhjenemiseen vaikuttavat neurogeeniset häiriöt saattavat helpottaa. Potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt sulkijalihaksen liikkajänteitä, voi ilmetä akuuttia virtsan retentiota; lääkettä tulee käyttää varoen näissä tapauksissa.

Laboratoriokokeet

Koska on raportoitu joitakin harvoja tapauksia kohonneita seerumin ASAT-, AFOS- ja veren glukoosiarvoja, tulee tarpeelliset laboratoriotutkimukset suorittaa määrääjain potilailla, joilla on maksasairauksia tai sokeritauti, jotta varmistettaisiin, että lääke ei ole aiheuttanut muutoksia näissä sairauksissa.

Apuaineet

Valmiste sisältää vehnätärkkelystä. Vehnätärkkelys voi sisältää gluteenia, mutta vain hitusen, joten sitä pidetään turvallisena keliakiassa. Potilaiden, joilla on vehnäallergia (eroaa keliakiasta) ei tule käyttää tätä lääkettä.

Pediatriset potilaat

Lioresal-valmisteen käytöstä alle 1-vuotiailla lapsilla on hyvin vähän kliinistä tietoa. Lääkevalmisteen käytön tälle potilasryhmälle tulee perustua lääkärin arvioon hoidon yksilöllisistä hyödyistä ja riskeistä.

Hoidon äkillinen keskeyttäminen:

Hoito on aina lopetettava vähitellen (ellei esiinny vakavia haittavaikutuksia) vähentämällä annosta asteittain 1–2 viikon aikana. Lioresal-hoidon äkillisen keskeyttämisen yhteydessä, etenkin pitkäaikaishoidossa, on raportoitu ahdistuneisuus- ja sekavuustiloja, deliriumia, hallusinaatioita, psykoottisia häiriöitä, maniaa tai harhaluuloja, kouristuksia (status epilepticus), dyskinesiaa, takykardiaa, hypertermiaa, rbdomyolyysia ja rebound-ilmionä väliaikaista spastisuuden lisääntymistä.

Lääkkeen vieroitusoireita, mukaan lukien syntymänjälkeisiä kouristuksia, on raportoitu vastasyntyneillä, jotka ovat kohdussa altistuneet Lioresal-valmisteelle. Varotoimena voidaan vastasyntyneelle antaa Lioresal-valmistetta asteittain annosta pienentäen, mikä voi auttaa hallitsemaan ja ehkäisemään vieroitusoireita (ks. kohta 4.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Huomioitavat havaitut yhteisvaikutukset

Sedaatio voi lisääntyä käytettäessä Lioresal-valmistetta samanaikaisesti muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden kuten lihasrelaksanttien (esim. titaaniidiini), synteettisten opiaattien tai alkoholin kanssa (ks. kohta 4.7). Myös hengitysuppression vaara kasvaa. Lisäksi verenpaineen laskua

on raportoitu yhdessä tapauksessa, jossa potilas sai morfiinia ja baklofeenia intratekaalisesti. Hengitys- ja sydäntoimintojen tarkka seuranta on oleellista erityisesti potilailla, joilla on sydän- tai keuhkosairauksia tai jotka kärsivät hengityselinten lihasten heikkenemisestä.

Trisyklisten antidepressiivien samanaikainen käyttö voi potenzioida Lioresal-valmisteen vaikutusta johtaen lihashypotonian lisääntymiseen.

Lioresal-valmisteen ja litiumin yhtäaikainen käyttö pahensi hyperkineettisiä oireita, joten varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Lioresal-valmistetta samanaikaisesti litiumin kanssa.

Koska Lioresal-valmisteen ja verenpainelääkkeiden samanaikainen käyttö voi aiheuttaa liiallista verenpaineen laskua, tulee verenpainelääkkeen annostus sovittaa tilanteen mukaan.

Parkinsonin taudista kärsivillä potilailla, jotka saavat samanaikaisesti Lioresal-valmistetta ja levodopaa (yksin tai yhdistettynä dopadekarboksylaasi-inhibiittoriin, karbidopaan), on raportoitu sekavuutta, hallusinaatioita, päänsärkyä, pahoinvointia ja agitaatiota. Parkinsonin taudin oireiden pahenemista on myös raportoitu. Täten on noudatettava varovaisuutta käytettäessä samaan aikaan Lioresal-valmistetta ja levodopaa/karbidopaa.

Munuaisten toimintaa merkittävästi heikentävät lääkkeet saattavat vähentää baklofeenin erittymistä ja näin ollen johtaa toksisiin vaikutuksiin (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Lioresal-valmisteen käyttöä raskauden aikana ei ole riittävästi tutkittu. Eläinkokeista saatu tieto osoittaa että baklofeeni läpäisee istukan. Siksi Lioresal-valmistetta ei tule käyttää raskauden aikana, ellei odotettavissa oleva hyöty ole suurempi kuin mahdollinen sikiöön kohdistuva riski.

Lääkkeen vieroitusoireita, mukaan lukien syntymänjälkeisiä kouristuksia, on raportoitu vastasyntyneillä, jotka ovat kohdussa altistuneet Lioresal-valmistelle (ks. kohta 4.4).

Imetys

Terapeuttisina annoksina käytettäessä baklofeenia kulkeutuu äidinmaitoon, mutta määrät ovat niin pieniä, että lapseen kohdistuvia haittavaikutuksia ei ole odotettavissa.

Hedelmällisyys

Baklofeenin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Baklofeeni ei heikentänyt uros- tai naarasrottien hedelmällisyyttä äidille vaarattomilla annoksilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lioresal-valmisteen käyttöön saattaa liittyä huimausta, sedaatiota, uneliaisuutta ja näköhäiriöitä (ks. kohta 4.8), jotka voivat vaikuttaa negatiivisesti potilaan reaktionopeuteen. Potilaita, joilla on näitä haittavaikutuksia, on neuvottava välttämään autolla ajoa tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutuksia esiintyy pääasiassa hoidon alussa (sedaatio, uneliaisuus), jos annosta nostetaan liian nopeasti tai, jos käytetään suuria annoksia. Haittavaikutukset ovat useimmiten ohimeneviä ja niitä voidaan lieventää tai ne voidaan poistaa pienentämällä annosta; ne ovat harvoin niin vakavia, että hoito jouduttaisiin keskeyttämään.

Potilailla, joilla on ollut psyykkisiä sairauksia tai joilla on kroonisia tai akuutteja aivoverenkiertohäiriöitä (esim. halvaus), sekä iäkkäillä henkilöillä haittavaikutukset voivat olla vakavampia.

Kouristuskyynnyksen alenemista ja kouristuskohtauksia voi esiintyä etenkin epilepsiapotilailla. Joillakin potilailla on esiintynyt paradoksaalisena reaktiona lihasspastisuutta.

Monet raportoiduista haittavaikutuksista voivat tunnetusti johtua myös hoidettavasta sairaudesta.

Haittavaikutukset (Taulukko 1) on listattu MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen mukaan. Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan (eniten esiintyvä ensimmäiseksi) otsikon alle. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on jokaisessa esiintymisryhmässä listattu niiden vakavuuden mukaan vähenevässä järjestyksessä.

Taulukko 1

Hermosto	
Hyvin yleinen	sedaatio, uneliaisuus
Yleinen	heitehuimaus, ataksia, vapina, päänsärky, nystagmus
Harvinainen	parestesia, dysartria, makuhäiriö
Tuntematon	uniapneaoireyhtymä**
Silmät	
Yleinen	näön heikkeneminen, akkommodaatio-häiriöt
Sydän	
Tuntematon	bradykardia
Verisuonisto	
Yleinen	matala verenpaine
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	pahoinvointi
Yleinen	ruoansulatuskanavan häiriöt, ummetus, ripuli, yökkääminen, oksentelu, suun kuivuminen
Harvinainen	vatsakipu
Maksa ja sappi	
Harvinainen	maksan toiminnan häiriöt
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleinen	ihottuma, hikoilu
Tuntematon	urtikaria
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen	virtsaamistarpeen lisääntyminen, yökastelu, dysuria
Harvinainen	virtsan retentio
Sukupuolielimet ja rinnat	
Harvinainen	erektiohäiriö
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen	hengityksen lamautuminen
Psykkiset häiriöt	
Yleinen	sekavuustila, hallusinaatiot, masentuneisuus, unettomuus, euforia, painajaiset
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen	lihasheikkous, lihaskipu,
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	väsymys

Hyvin harvinainen	hypotermia
Tuntematon	vieroitusoireet* (ks. kohta 4.4)
Tutkimukset	
Yleinen	vähentynyt sydämen minuuttitilavuus
Tuntematon	kohonnut veren sokeripitoisuus

* Lääkkeen vieroitusoireyhtymää, mukaan lukien syntymänjälkeisiä kouristuksia, on myös raportoitu vastasyntyneillä, jotka ovat kohdussa altistuneet Lioresal-valmisteelle.

** Sentraalista uniapneaoireyhtymää on havaittu alkoholiriippuvaisilla potilailla suurilla baklofeeniannoksilla (≥ 100 mg).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja
 kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Merkit ja oireet:

Selviä yliannostuksen merkkejä ovat keskushermoston depression oireet kuten uneliaisuus, tajunnan heikkeneminen, hengitysdepressio, kooma.

Myös seuraavia oireita voi esiintyä: sekavuus, hallusinaatiot, agitaatio, kouristukset, epänormaali elektroenkefalogrammit (purskevaimentuma, trifaasiset aallot), akkommodaatiohäiriöt, pupillarefleksin heikentyminen, yleistynyt lihasvelttous, myoklonia, hyporefleksia tai arefleksia, kouristukset; perifeeristen verisuonten laajeneminen, verenpaineen lasku tai nousu, bradykardia, takykardia tai rytmihäiriöt; hypotermia, pahoinvointi, oksentaminen, ripuli, lisääntynyt syljeneritys, maksa-arvojen kohoaminen, rbdomyolyyysi.

Tilannetta pahentaa, jos potilas on ottanut samanaikaisesti useita lääkkeitä tai muita keskushermostoon vaikuttavia aineita (esim. alkoholi, diatsepaami, trisykliset antidepressiivit).

Yliannostuksen hoito.

Spesifistä antidoottia ei tunneta.

Tukitoimia ja oireiden mukaista hoitoa on annettava komplikaatioihin, kuten hypotensioon, hypertensioon, kouristuksiin, maha-suolikanavan häiriöihin ja hengitysdepressioon tai kardiovaskulaariseen depressioon.

Mahdollisesti toksisen määrän nauttimisen jälkeen on harkittava lääkehiilen käyttöä tunnin sisällä yliannostuksesta, baklofeeni-annoksen ollessa > 100 mg aikuisilla ja > 5 mg/kg lapsilla, intuboiduilla hereillä olevilla potilailla.

Koska lääke erittyy pääasiassa munuaisten kautta, potilaalle tulee antaa runsaasti nestettä, mahdollisesti yhdessä diureetin kanssa. Ylimääräisestä hemodialysistä saattaa olla hyötyä vakavissa myrkytystapauksissa, johon liittyy munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut keskushermostoon vaikuttavat lääkeaineet.
ATC-koodi:M03BX01.

Lioresal-valmisteeseen vaikuttava aine, baklofeeni, on voimakas kouristuksia estävä aine, joka vaikuttaa spinaalisesti. Se on kemiallisesti läheistä sukua gamma-aminovoihapolle (GABA), joka on estävä välittäjäaine keskushermostossa.

Baklofeeni estää sekä mono- että polysynaptisen refleksin impulssin siirtoa todennäköisesti stimuloimalla GABA-beta-reseptoreja, joiden stimulaatio puolestaan estää eksitatoristen aminohappojen, glutamaatin ja aspartaatin vapautumista.

Baklofeeni ei vaikuta neuromuskulaariseen transmissioon. Baklofeenilla on kipua lievittävä vaikutus. Neurologisissa sairauksissa, joihin liittyy luurankolihasen spastisuutta, Lioresal-valmisteella on edullinen vaikutus reflektoriseen kontraktioon, ja se lievittää selvästi kivuliaita spasmeja sekä vähentää automatismeja ja lihasnykäyksiä. Lioresal parantaa potilaan liikunta- ja itsenäistä selviytymiskykyä sekä helpottaa passiivista ja aktiivista fysioterapiaa.

Lioresal-hoidon epäsuorina ja potilaan elämänlaatua parantavina vaikutuksina havaitaan makuuhaavojen estyminen ja paraneminen sekä unen normaalistuminen (johtuu kivuliaiden lihaskouristusten häviämisestä) ja rakon sekä sen sulkijalihaksen toiminnan paraneminen.

Baklofeeni lisää mahahapon eritystä.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Baklofeeni imeytyy nopeasti ja täydellisesti gastrointestinaalikanavasta.

Käytettäessä 10, 20 ja 30 mg:n oraalisia kerta-annoksia on plasmasta mitattu 0,5-1,5 tunnin kuluttua vastaavat keskimääräiset huippupitoisuudet, 180, 340 ja 650 ng/ml. Vastaavat AUC-arvot ovat suhteessa annokseen.

Jakaantuminen

Baklofeenin jakaantumistilavuus on 0,7 l/kg. Proteiiniin sitoutuminen on noin 30 prosenttia ja se on vakio konsentraatiovälillä 10 ng/ml – 300 mikrog/ml. Vaikuttavan aineen pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä on 8,5 kertaa pienempi kuin plasmassa.

Biotransformaatio

Baklofeeni metaboloituu vain vähäisessä määrin. Päämetaboliitti, beeta-(p-kloorifenyyli)-4-hydroksibutyryihappo, joka on farmakologisesti inaktiivinen, syntyy deaminoitumalla.

Eliminaatio

Baklofeenin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on keskimäärin 3-4 tuntia. Baklofeeni erittyy suurelta osin muuttumattomana. Kolmen vuorokauden kuluessa erittyy munuaisten kautta n. 75 % annoksesta, josta n. 5 % metaboliitteina. Loput annoksesta, josta 5 % metaboliitteina, erittyy ulosteisiin.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Iäkkäillä henkilöillä baklofeenin farmakokineetiikka on oleellisesti samanlainen kuin alle 65-vuotiailla potilailla. Yksittäisen, suun kautta, otetun annoksen jälkeen iäkkäillä potilailla (69-81-vuotiailla, n=12) eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on todettu olevan lyhyempi ja plasman huippupitoisuuden (C_{max}) matalampi, mutta systeemisen altistuksen samankaltainen kuin alle 65-vuotiailla aikuisilla. Näiden

havaintojen ekstrapolaatio toistettuun annosteluun ei viittaa merkitseviin farmakokineettisiin eroihin yli 65-vuotiailla potilailla ja vanhuksilla.

Pediatriset potilaat

2-12-vuotiailla lapsipotilailla (joista yksi oli 2- ja kahdeksan 8-12-vuotitaita) suoritetussa tutkimuksessa suun kautta otetun 2,5 mg Lioresal tabletin jälkeen on C_{max} -arvon raportoitu olevan $62,8 \pm 28,7$ ng/ml ja T_{max} -arvon 0,95-2 tuntia. Plasman puhdistuman (Cl) keskiarvon on raportoitu olevan 315,9 ml/h/kg (175,5-585,8 ml/h/kg), jakaantumistilavuuden (Vd) keskiarvon 2,58 l/kg (0,653-7,141 l/kg) ja puoliintumisajan keskiarvon ($T_{1/2}$) 5,10 tuntia (2,04-8,66 h).

Maksan vajaatoiminta

Lioresal-valmisteen käytöstä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole farmakokineettista tutkimustietoa. On kuitenkin epätodennäköistä, että maksan vajaatoiminta vaikuttaisi kliinisesti merkittävästi baklofeenin farmakokinetiikkaan sillä maksan rooli baklofeenin eliminaatiossa on pieni.

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinistä farmakokineettista tutkimusta ei ole tehty munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Baklofeeni erittyy pääasiassa muuttumattomana virtsaan. Vähäiset tiedot, jotka on kerätty vain jatkuvassa hemodialyysissä olleita tai kompensoitunutta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilta naispotilailta, viittaavat baklofeenin merkittävästi alentuneeseen puhdistumaan ja puoliintumisajan pitenemiseen näillä potilailla. Baklofeeniannoksen säätämistä sen systeemisen tasoon perustuen on harkittava munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Nopea hemodialyysi on tehokas keino vähentää baklofeenin ylimäärää systeemisessä verenkierrossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Suun kautta annetulla baklofeenilla ei todettu olevan vaikutusta rottien hedelmällisyyteen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen annoksilla, jotka eivät olleet emolle toksisia. Baklofeeni ei ole teratogeeninen hiirillä, rotilla tai kaneilla 2,1-kertaisilla suun kautta annettavilla enimmäisannoksilla mg/kg aikuisilla. Suun kautta annetun baklofeenin on todettu lisäävän napatyrätapauksia rottien sikiöillä annoksilla, jotka olivat 8,3-kertaisia aikuisten oraaliin enimmäisannoksiin (mg/kg) nähden. Tätä epämuodostumaa ei havaittu hiirillä tai kaneilla. Suun kautta annostellun baklofeenin on todettu hidastavan sikiön kasvua (luun muodostumista) annoksilla, jotka olivat myös emolle toksisia rotilla ja kaneilla.

Baklofeenin ei todettu olevan mutageeninen tai genotoksinen bakteereilla, nisäkässoluilla, homeilla ja kiinanhamstereilla tehdyissä tutkimuksissa. Näiden tulosten perusteella on epätodennäköistä, että baklofeeni olisi mutageeninen.

Baklofeenillä ei todettu olevan karsinogeenistä vaikutusta kaksi vuotta kestäneessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa. Kahden vuoden aikana baklofeeni aiheutti naarasrotilla suurimmalla annoksella (50-100 mg/kg) annoksesta riippuvaa munasarjakystien lisääntymistä sekä lisämunuaisten suurentumista ja/tai verenvuotoja.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa, magnesiumstearaatti, povidoni, vedetön kolloidinen piidioksidi ja vehnätärkkelys.

Valmiste on laktoositon.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

10 mg: 3 vuotta

25 mg: 4 vuotta

6.4 Säilytys

10 mg: Säilytä alle 30 °C. Herkkä kosteudelle.

25 mg: Säilytä alle 25 °C. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

50 tablettia. PVC/PE/PVDC/Alu-läpipainopakkaukset.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, FI-02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

6384 (10 mg tabletti)

6385 (25 mg tabletti)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.4.1972 / 19.4.1999/ 10.6.2005/ 13.2.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.9.2019