

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Baclofen Sintetica, 2 mg/ml infuusioneste, liuos<sup>(\*)</sup>

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

*Baclofen Sintetica, 2 mg/ml infuusioneste, liuos (10 mg/5 ml)*

1 ml infuusionesteliuosta sisältää 2,0 mg (2000 mikrog) baklofeenia, 3,5 mg natriumia. 1 ampulli sisältää 10 mg (10 000 mikrog) baklofeenia, 17,5 mg natriumia.

*Baclofen Sintetica, 2 mg/ml infuusioneste, liuos (40 mg/20 ml)*

1 ml infuusionesteliuosta sisältää 2,0 mg (2000 mikrog) baklofeenia, 3,5 mg natriumia.  
1 ampulli sisältää 40 mg (40 000 mikrog) baklofeenia, 70 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Kirkas ja väritön liuos ampulleissa.

Lioksen pH on 5,5–6,8.

Lioksen osmolaliteetti on 270–300 mOsm/kg.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Baclofen Sintetica on tarkoitettu vammasta, multippeliskleroosista tai muusta selkäytimen häiriöstä johtuvan vaikean, kroonisen spastisuuden hoitoon potilailla, jotka eivät vastaa suun kautta otettavaan baklofeeniin tai muihin suun kautta annettaviin antispastisiin lääkkeisiin ja/tai potilailla, jotka saavat tehokkaista, suun kautta otettavista annoksista liian voimakkaita haittavaikutuksia.

Baclofen Sintetica on tehokas hoito aikuisille, joilla on aivoperäistä, vaikeaa, kroonista spastisuutta, joka johtuu CP-oireyhtymästä, aivovammasta tai aivoverenkiertohäiriöstä. Kliinistä kokemusta valmisteesta on kuitenkin rajallisesti.

Pediatriset potilaat

Baclofen Sintetica on tarkoitettu 4–17-vuotiaille potilailla, joilla on aivo- tai selkäydinperäistä (vamman, multippeliskleroosiin tai muuhun selkäydinsairauteen liittyvää) vaikeaa, kroonista spastisuutta ja jotka eivät vastaa suun kautta otettaviin antispastisiin lääkkeisiin (mukaan lukien suun kautta otettava baklofeeni) ja/tai jotka saavat tehokkaista, suun kautta otettavista annoksista liian voimakkaita haittavaikutuksia.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Baclofen Sintetica -valmistetta käytetään yksittäisinä, boluksena annettavina testiannoksina (spinaalikatettrin kautta tai lumbaalipunktiona) ja jatkuvassa käytössä potilaaseen kiinnitettävän pumpun kautta, joka soveltuu Baclofen Sintetica -valmisteen jatkuvaan antamiseen intratekaalitalaan (EU-sertifioidut pumput). Sopivan annostuksen määrittämiseksi jokaiselle potilaalle järjestetään aluksi seulonta, jossa annetaan intratekaalinen bolus. Sen jälkeen tehdään tarkka, yksilöllinen annostitus ennen ylläpito-hoidon aloittamista. Ainoastaan lääkärit, joilla on tarvittavat tiedot ja kokemusta, saavat antaa Baclofen Sintetica -valmistetta intratekaalisesti

---

<sup>(\*)</sup>Vahvuusmerkintä saattaa vaihdella eri jäsenvaltioiden välillä sairaalan hoitohenkilökunnan käytännön mukaan

---

potilaaseen kiinnitettävän järjestelmän kautta. Pumpun kiinnittämiseen, ohjelmoimiseen ja/tai täyttämiseen liittyvät erityisohjeet ovat saatavilla pumpun valmistajalta, ja niitä on noudatettava tarkasti.

Intratekaalisesti annettavan baklofeenin teho on osoitettu satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa käytettiin EU-sertifioitua pumppua. Pumppu on potilaaseen kiinnitettävä lääkkeenantojärjestelmä: uudelleentäytettävä säiliö kiinnitetään ihon alle, yleensä vatsanpeitteisiin. Järjestelmä on yhteydessä intratekaalikatetriin, joka kulkee ihon alla subaraknoidaaliseen tilaan.

### Annostus

#### *Testivaihe*

Ennen kuin baklofeenia aletaan antaa potilaalle jatkuvana intratekaalisena infuusiona, potilaan pitää saada alun testivaiheessa positiivinen vaste selkäydinnesteeseen annettavaan testiannokseen. Vasteen aikaansaamiseksi boluksena annettava testiannos annetaan yleensä lumbaalipunktiona tai intratekaalikatetrin kautta. Potilaalla ei saa olla infektiota ennen seulontaa, sillä systeeminen infektio voi estää vasteen täsmällisen arvioinnin. Aloitusannos on yleensä 25 tai 50 mikrog. Annosta nostetaan kerralla yleensä 25 mikrog:lla vähintään 24 tunnin välein, kunnes saavutetaan noin 4–8 tuntia kestävä vaste. Annos on injektoitava vähintään minuutin kuluessa barbotage-menetelmällä.

Testivaihetta varten on saatavilla ampulleja, joiden vetoisuus on pieni (0,05 mg/ml eli 50 mikrogrammaa/ml).

Elvytysvälineistön on oltava saatavilla ensimmäistä annosta annettaessa.

Potilaan katsotaan vastaavan hoitoon, jos hänen lihasjänteitensä vähenee merkittävästi ja/tai lihasspasmien esiintymistiheys ja/tai vaikeusaste laskee merkittävästi.

Herkkyys selkäydinnesteeseen annettavalle baklofeenille vaihtelee suuresti. Vaikean yliannostuksen merkkejä (kooma) on havaittu aikuisella yhden 25 mikrog:n testiannoksen jälkeen.

*Potilaille, jotka eivät vastaa 100 mikrog:n testiannokseen, ei saa antaa enempää annoksia, eikä jatkuvien intratekaalisten infuusioiden antaminen sovellu heille.* Hengitys- ja sydäntoimintojen tarkka seuranta on tässä vaiheessa oleellista erityisesti potilailla, joilla on sydän- tai keuhkosairauksia tai jotka kärsivät hengityselinten lihasten heikkenemisestä sekä potilailla, joita on hoidettu bentsodiatsepiinityyppisillä valmisteilla tai opiaateilla ja joilla on korkeampi hengityslaman riski.

#### *Pediatriset potilaat*

#### *Seulontavaihe*

Alussa lumbaalipunktiona annettava testiannos 4–17-vuotiaille on 25–50 mikrogrammaa /vrk lapsen iästä ja koosta riippuen. Jos potilas ei vastaa hoitoon, annosta voi nostaa 25 mikrogrammaa/vrk 24 tunnin välein. Seulonnassa käytettävä annos ei saa ylittää pediatriisilla potilailla 100 mikrogrammaa/vrk.

#### *Titrausvaihe*

Kun potilaan hoitovaste Baclofen Sintetica -valmisteelle on saavutettu testiannoksilla, aloitetaan intratekaalisen infuusion antaminen sopivan järjestelmän avulla. Infektio voi lisätä leikkauskomplikaatioiden riskiä ja vaikeuttaa annoksen säätämistä.

Kiinnittämisen jälkeen vuorokautinen aloitusannos määritellään kaksinkertaistamalla testivaiheessa positiivisen vasteen antanut annos, ja se annetaan 24 tunnin aikana, paitsi jos boluksena annetun testiannoksen teho säilyy pidempään kuin 12 tuntia. Jälkimmäisessä tapauksessa vuorokautisen aloitusannoksen on oltava sama kuin testivaiheen annos, ja se on annettava 24 tunnin aikana. Annosta ei saa nostaa ensimmäisten 24 tunnin aikana. Ensimmäisten 24 tunnin jälkeen annosta sovitetaan hitaasti päivä kerrallaan, jotta haluttu teho saavutetaan. Yliannostuksen välttämiseksi annoksen lisäykset eivät saa ylittää 10–30 %. Potilaat, joilla on aivoperäistä spastisuutta: Ensimmäisten 24 tunnin jälkeen annosta sovitetaan hitaasti päivä kerrallaan, jotta haluttu teho saavutetaan. Yliannostuksen välttämiseksi annoksen lisäykset eivät saa ylittää 5–15 %.

Jos käytössä on ohjelmoitava pumppu, annosta saa nostaa vain kerran 24 tunnin välein. Jos käytössä on 1 ml/vrk kuljettava pumppu, jota ei voi ohjelmoida ja jossa on kiinni 76 cm:n katetri, on suositeltavaa, että vastetta arvioidaan vain 48 tunnin välein. Jos annosta on nostettu huomattavasti, eikä kliinistä tehoa havaita, pumpun toiminta ja liuoksen esteetön kulku katetrissa pitää varmistaa.

Yli 1 000 mikrog:n vuorokausiannoksista on vain rajallisesti kokemusta.

Testivaiheessa ja kiinnittämistä seuraavan titraatiovaiheen aikana potilaita pitää tarkkailla huolellisesti paikassa, jossa on tarvittava välineistö ja henkilökunta. Elvytysvälineistön on oltava välittömästi käyttövalmiina siltä varalta, että jokin reaktio uhkaa elintoimintoja tai jos hyvin vakavia haittavaikutuksia ilmenee. Jotta riskejä voidaan rajoittaa perioperatiivisessa vaiheessa, pumppu on kiinnitettävä keskuksessa, jonka henkilökunnalla on vastaavaa kokemusta.

### *Ylläpitohoito*

Kliinisenä tavoitteena on ylläpitää mahdollisimman normaalia lihasjänteyttä ja minimoida lihasspasmien esiintymistiheys ja vaikeusaste niin, että sietämättömiä haittavaikutuksia ei ilmene. Hoidossa on käytettävä pienintä mahdollista annosta, jolla riittävä hoitovaste saavutetaan. Jonkinasteisen spastisuuden säilyminen on toivottavaa, jotta potilaalle ei tule ”halvaantumisen” tunnetta. Lihasjänteys ja satunnaiset lihasspasmit voivat myös auttaa tukemaan verenkiertoa ja mahdollisesti estää syvän laskimotromboosin muodostumista.

Potilaille, joilla on selkäydinperäistä spastisuutta, vuorokausiannosta voi nostaa asteittain 10–30 %:lla, jotta oireita voidaan hallita asianmukaisesti. Jos spastisuus on aivoperäistä, annosta saa nostaa aina korkeintaan 20 %:lla (vaihteluväli: 5–20 %).

Kummassakin tapauksessa vuorokausiannosta saa laskea 10–20 %:lla, jos potilaalla on haittavaikutuksia.

Jos annosta on yllättäen tarpeen nostaa merkittävästi, se on merkki katettriiongelmosta (mutkalla tai irronnut) tai pumpun toimintahäiriöstä.

Potilailla, joilla on selkäydinperäistä spastisuutta, intratekaalisesti annettavan baklofeenin annos pitkäkestoisessa ylläpito­hoidossa jatkuvalla infuusiolla on 10–1 200 mikrog/vrk. Riittävä vaste saavutetaan useimmiten 300–800 mikrog:n vuorokausiannoksella.

Potilailla, joilla on aivoperäistä spastisuutta, vuorokautisen ylläpitoannoksen on todettu vaihtelevan 22 ja 1 400 mikrog:n välillä. Keskimääräinen vuorokausiannos on 12 kuukauden kohdalla 276 mikrog ja 24 kuukauden kohdalla 307 mikrog.

Noin 5 % pitkäaikaista hoitoa saavista potilaista reagoi ajan myötä huonosti annoksen nostamiseen. Tähän voi olla syynä hoidon epäonnistuminen. Suosituksia hoidon epäonnistumisen käsittelyyn ei ole, sillä aiheesta ei ole riittävästi kokemusta. Ilmiötä on kuitenkin toisinaan hoidettu sairaalassa ”lääkeloman” avulla. Tällöin intratekaalisesti annettavan baklofeenin annosta pienennetään asteittain 2–4 viikon aikana ja siirrytään vaihtoehtoisin tapoihin hoitaa spastisuutta (esim. intratekaalisesti annettava säilytysaineeton morfiinisulfaatti). Tämän vaiheen jälkeen herkkyys intratekaalisesti annettavalle baklofeenille voi palautua. Hoito aloitetaan uudestaan jatkuvan infuusion aloitusannoksella, minkä jälkeen siirrytään yliannostuksen välttämiseksi titrausvaiheeseen.

Varovaisuutta tulee noudattaa, kun Baclofen Sintetica -valmisteesta siirrytään morfiiniin käyttöön ja päinvastoin (ks. ”Yhteisvaikutukset”).

Säännöllinen kliininen seuranta on tarpeen potilaan annostarpeen arvioimiseksi, lääkkeenantojärjestelmän toimivuuden varmistamiseksi ja haittavaikutusten tai infektioiden havaitsemiseksi.

### *Pediatriset potilaat*

4–17-vuotiailla lapsilla, joiden spastisuus on aivo- tai selkäydinperäistä, Baclofen Sintetica -valmisteen pitkäaikaisen ja jatkuvan, infuusiona annettavan ylläpito­hoidon aloitusannos on 25–200 mikrogrammaa/vrk (keskimääräinen annos: 100 mikrogrammaa/vrk). Vuorokausiannos nousee usein ensimmäisen hoitovuoden aikana, ja sen vuoksi ylläpitoannosta pitää säätää yksilöllisen kliinisen vasteen mukaan. Yli 1 000 mikrog:n vuorokausiannoksen käytöstä on rajallisesti kokemusta.

Baclofen Sintetica -valmisteen turvallisuutta ja tehoa vaikean aivo- tai selkäydinperäisen spastisuuden hoidossa ei ole varmistettu alle 4-vuotiailla lapsilla (ks. myös kohta 4.4).

### *Hoidon keskeyttäminen*

Yliannostukseen liittyviä hätätapauksia lukuun ottamatta hoito pitää keskeyttää vähitellen peräkkäisillä alenevilla annoksilla. Baclofen Sintetica -hoitoa ei saa keskeyttää äkillisesti (ks. ”Varoitukset ja varotoimet”).

### *Lääkkeen antaminen: erityisohjeita*

Baclofen Sintetica -valmisteen 10 mg/5 ml:n, 40 mg/20 ml:n ja 10 mg/20 ml:n ampullit on kehitetty erityisesti infuusiopumppuja varten.

Valittava pitoisuus riippuu tarvittavasta vuorokausiannoksesta sekä pumpun hitaimmasta infuusionopeudesta. Katso erityissuositukset valmistajan ohjekirjasta.

#### Antotapa

Baclofen Sintetica -valmistetta annetaan yleensä jatkuvana infuusiona heti pumpun kiinnittämisen jälkeen. Kun potilaan vuorokausiannos ja toimintakyky ovat vakaat, voidaan pumpusta riippuen alkaa käyttää monimutkaisempaa antotapaa, jotta spastisuutta voidaan hallita päivän aikana kuhunkin ajankohtaan sopivimmalla tavalla. Voi olla esimerkiksi tarpeen lisätä infuusionopeutta 20 %:lla potilaille, jotka saavat yöaikaan enemmän lihasspasmeja. Infuusionopeuden muutos pitää ohjelmoida noin 2 tuntia ennen toivottua kliinistä vaikutusta.

Kaikki ampullit ovat ainoastaan kertakäyttöön. Älä steriloï uudelleen.

Tämä lääkevalmiste pitää tarkastaa visuaalisesti ennen käyttöä. Käytä ainoastaan kirkasta liuosta, jossa ei ole hiukkasia.

***Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkkeen laimentamiseen ennen antoa.***

#### Erityisryhmät

##### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Tutkimuksia ei ole tehty BaclofenSintetica -hoitoa saavilla potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta. Koska baklofeeni erittyy pääasiassa muuttumattomana munuaisten kautta, sitä tulee käyttää erityisen varoen sellaisten potilaiden hoitoon, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta.

##### *Heikentynyt maksan toiminta*

Tutkimuksia ei ole tehty Baclofen Sintetica -hoitoa saavilla potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta. Annoksen säätämistä ei suositella, sillä maksalla ei ole suurta merkitystä baklofeenin metaboliassa BaclofenSintetica -valmisteen intratekaalisen antamisen jälkeen. Tästä syystä heikentyneen maksan toiminnan ei odoteta vaikuttavan systeemiseen lääkealtistukseen.

##### *Iäkkäät henkilöt*

Useita yli 65-vuotiaita potilaita on hoidettu BaclofenSintetica -valmisteella kliinisissä tutkimuksissa, eivätkä heidän riskinsä olleet suuremmat nuorempiin potilaisiin verrattuna. Ikäryhmään liittyviä ongelmia ei ole odotettavissa, sillä annokset titrataan yksilöllisesti.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Farmakoresistentti epilepsia.

Lääkettä saa antaa ainoastaan intratekaalista reittiä.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### *Lääkehoidon hallinta*

Pumpun voi kiinnittää vasta sitten, kun potilaan vaste boluksena selkäydinnesteeseen annettavaan baklofeeni-injektioon ja/tai annostitruukseen on arvioitu huolellisesti. Koska intratekaalisesti annettavan baklofeenihoidon aloittamiseen ja annoksen säätämiseen liittyy riskejä (yleinen keskushermoston toimintojen lamaantuminen, verenkiertokollapsi ja/tai hengityslama), nämä vaiheet on suoritettava valvotusti ja kohdassa ”Annostus ja antotapa” annettujen ohjeiden mukaisesti keskuksessa, jossa on tarvittavat laitteistot. Elvytysvälineistön on oltava välittömästi käyttövalmiina siltä varalta, että yliannostuksen oireet uhkaavat elintoimintoja. Lääkäreillä on oltava riittävästi kokemusta jatkuvasta hoidosta intratekaalisesti annettavilla infuusioilla.

#### *Potilaan valvonta*

Kun pumpu on kiinnitetty kirurgisesti, potilasta pitää tarkkailla huolellisesti. Huolellinen tarkkailu on tarpeen etenkin kun pumpun aletaan käyttää sekä joka kerta kun pumpun nopeutta ja/tai säiliössä olevan

baklofeenin pitoisuutta säädetään, kunnes potilaan vaste infuusion on riittävä ja kohtuullisissa rajoissa vakaa.

On ensiarvoisen tärkeää, että tämän hoitotavan riskit ovat tarkkaan potilaan ja häntä hoitavien lääkäreiden ja kaikkien hoitajien tiedossa. Kaikille potilaan hoitoon osallistuville henkilöille on kerrottava selvästi lääkkeen ali- ja yliannostuksen oireista, myrkytystapauksessa tehtävistä toimenpiteistä sekä pumppuun ja katettrin sisäänmenokohtaan liittyvistä toimista, jotka on tehtävä kotona.

Potilaille, joiden spastisuus johtuu pään vammasta, ei suositella pitkäaikaista Baclofen Sintetica -hoitoa ennen kuin spastisuuteen liittyvät oireet ovat vakaat (eli vähintään vuoden kuluttua vamman saamisesta).

### *Testivaihe*

Hengitys- ja verenkiertotoimintojen tarkka seuranta on tärkeää alun testivaiheen aikana, etenkin jos potilaalla on sydän- tai keuhkosairauksia tai hengityselinten lihasten heikkoutta tai jos potilas saa samanaikaisesti bentsodiatsepiini- tai opiaattityyppisiä lääkkeitä, sillä hengityslaman riski on näissä tapauksissa suurempi.

Kaikki infektiot on poissuljettava ennen kuin testivaihe Baclofen Sintetica -valmisteella voidaan aloittaa, sillä systeeminen infektio voi vääristää potilaan Baclofen Sintetica -injektiosta saaman vasteen arviointia.

*Tulehdusmassa kiinnitetyn katettrin päässä:* On raportoitu, että potilaalle kiinnitetyn katettrin päässä oleva tulehdusmassa voi aiheuttaa vakavan neurologisen häiriön, kuten halvauksen. Vaikka tapaukset on raportoitu Baclofen Sintetica -valmisteen käytön yhteydessä, niitä ei ole varmistettu magneettikuvauksen tai histopatologian avulla. Yleisimmät oireet, jotka liittyvät tulehdusmassaan ovat: 1) heikentynyt hoitovaste (spastisuuden voimistuminen, aikaisemmin hallinnassa olleen spastisuuden palautuminen, vieroitusoireet, heikko vaste annosten nostamiseen tai usein toistuviin tai suuriin annostuksen lisäyksiin), 2) kipu, 3) neurologiset puutosoireet/häiriöt. Kliinikoiden on tarkkailtava intraspinaalista hoitoa saavia potilaita huolellisesti uusien neurologisten merkkien tai oireiden varalta. Kliinikoiden pitää käyttää lääketieteellistä arviointikykyään potilaan tarpeisiin sopivimman seurantatavan määrittämisessä, jotta tulehdusmassaan liittyvät merkit ja oireet voidaan tunnistaa ennalta, etenkin jos potilaan käytössä on apteekissa sekoitettuja lääkkeitä tai opioideja sisältäviä sekoituksia. Jos potilaalla on uusia, tulehdusmassaan viittaavia neurologisia merkkejä tai oireita, on harkittava neurokirurgin konsultaatiota, sillä monet tulehdusmassasta johtuvat oireet eivät eroa oireista, joita vaikeaa spastisuutta sairastavilla potilailla on sairautensa vuoksi. Joissakin tapauksissa voi olla sopivaa vahvistaa tai poissulkea tulehdusmassan diagnoosi kuvantamisen avulla.

### *Pumpun kiinnittäminen*

Potilaalla ei saa olla infektiota, kun pumppu kiinnitetään, sillä infektiot suurentavat leikkauksen jälkeisten komplikaatioiden riskiä. Systeeminen infektio voi lisäksi vaikeuttaa annoksen säätämistä. Paikallinen infektio tai väärin asetettu katetri voi myös aiheuttaa keskeytyksen lääkkeenannossa, minkä vuoksi Baclofen Sintetica -hoito loppuu äkillisesti ja aiheuttaa lopettamiseen liittyviä oireita (ks. ”Hoidon keskeytyminen”).

### *Säiliön täyttäminen*

Säiliön saa täyttää ainoastaan koulutettu ja pätevä henkilökunta pumpun valmistajan ohjeiden mukaisesti. Täyttöjen väliset ajat pitää laskea huolellisesti, jotta säiliö ei pääse tyhjenemään. Säiliön tyhjeneminen voi johtaa vaikeaan spastisuuden palautumiseen tai mahdollisesti hengenvaarallisiin, Baclofen Sintetica -valmisteen lopettamiseen liittyviin oireisiin (ks. ”Hoidon keskeytyminen”). Säiliön saa täyttää ainoastaan aseptisissä olosuhteissa, jotta mikrobikontaminaatiolta ja vakavilta keskushermoston infektioilta voidaan välttyä. Jokaisen täytön tai säiliön käsittelyn jälkeen on järjestettävä potilaan kliinisen tilan mukainen seurantajakso.

**Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa täytettäessä kiinnitettävää pumppua, jossa on suora portti intratekaaliseen katetriin, sillä injektion antaminen suoraan katetriin voi johtaa elintoiminnoille vaaralliseen yliannostukseen.**

Annoksen säätö: lisäkommentit.

Baclofen Sintetica -valmistetta pitää käyttää varoen, jotta lihasjänteys ei heikkenisi liikaa sekä silloin, kun tietyn asteinen spastisuus on tarpeen ylös nousemiseen ja tasapainon ylläpitämiseen kävellessä tai jos spastisuus vaikuttaa toimintakyvyn säilymiseen. Verenkierron tukemiseksi ja syvän laskimotukoksen muodostumisen ehkäisemiseksi voi olla tärkeää säilyttää jonkinasteinen lihasjänteys ja sallia satunnaisia lihasspasmeja.

Kaikki samanaikaisesti suun kautta otettavat antispasmodiset lääkitykset on mahdollisuuksien mukaan lopetettava valvotusti ennen Baclofen Sintetica -infuusion aloittamista, jotta mahdolliselta yliannostukselta ja haittavaikutuksilta voidaan välttyä. Jatkuvan Baclofen Sintetica -hoidon aikana samanaikaisen antispasmodisen lääkityksen äkillistä vähentämistä tai keskeyttämistä pitää kuitenkin välttää.

#### *Erityisryhmiä koskevat varoitukset*

##### *Pediatricsia potilaita koskevat varoitukset*

Lapsen kehonpainon pitää olla riittävän suuri, jotta pumppu jatkuvaa infuusiota varten voidaan kiinnittää. Ainoastaan erikoislääkäri, jolla on tarvittavat tiedot ja kokemusta, saa määrätä intratekaalisesti annettavaa Baclofen Sintetica -valmistetta lapsille. Baclofen Sintetica -valmisteen turvallisuudesta ja tehosta alle 4-vuotiailla lapsilla on hyvin rajoitetusti kliinistä tietoa.

Transkutaaninen katettrin kiinnittäminen pumpun asentamisen yhteydessä sekä PEG-letkun käyttäminen lisäävät infektioiden esiintymistä lapsilla.

#### *Erityisryhmät*

Potilailla, joiden aivo-selkäydinnesteen kierto on hidastunut esimerkiksi tulehduksen tai vamman aiheuttaman tukoksen vuoksi, Baclofen Sintetica -valmisteen viivästynyt siirtyminen voi heikentää lääkkeen antispastista tehoa ja voimistaa haittavaikutuksia.

Potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, potilaan kliininen tila tai heikentynyt munuaispuhdistuma voi olla tarpeen huomioida annosta pienentämällä.

Potilailla, joilla on *psykoottisia häiriöitä, skitsofreniaa, sekavuustiloja* tai *Parkinsonin tauti*, Baclofen Sintetica -valmistetta tulee käyttää varovasti. Potilaita on myös valvottava tarkasti aina, kun tilan on havaittu huononevan suun kautta otettavan baklofeenin käyttämisen jälkeen. Erityistä huomiota tulee kiinnittää potilaisiin, joilla on *epilepsia*, koska heillä voi toisinaan esiintyä kouristuksia yliannostuksen tai lääkityksen keskeyttämisen yhteydessä sekä jopa Baclofen Sintetica -valmisteen ylläpito-hoidossa hoitoannoksia käytettäessä.

Baclofen Sintetica -valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on tai on ollut *autonomista dysrefleksiaa*. Nosiseptiivinen stimulaatio tai äkillinen Baclofen Sintetica -valmisteen käytön keskeyttäminen voi jouduttaa tällaisten oireiden ilmenemistä.

Varovaisuutta on noudatettava myös, jos potilaalla on *aivoverenkierron vajaatoiminta* tai *hengitysvaje*, sillä baklofeeni voi pahentaa näitä tiloja.

Baclofen Sintetica -valmisteella ei todennäköisesti ole vaikutusta *taustalla oleviin tauteihin, jotka eivät liity keskushermostoon*, sillä valmisteen systeeminen hyötyosuus on intratekaalisen antamisen jälkeen huomattavasti pienempi kuin suun kautta otettaessa.

#### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Suun kautta otettavan baklofeenin käytön yhteydessä tehtyjen havaintojen perusteella varovaisuutta tulee noudattaa seuraavissa tapauksissa: annettaessa baklofeenia potilaille, joilla on tai on ollut maha-pohjukaissuolihaava sekä potilaille, joilla on sulkijalihaksen hypertonia tai munuaisten vajaatoiminta.

Suun kautta otettavan baklofeenin käytön yhteydessä on raportoitu harvoin SGOT-arvon (AST), alkalisen fosfataasin ja veren glukoosiarvojen nousua.

#### *Iäkkäät potilaat*

Useita yli 65-vuotiaita potilaita on hoidettu intratekaalisesti annettavalla baklofeenilla kliinisissä tutkimuksissa ilman, että erityisiä ongelmia olisi ilmennyt. *Iäkkäillä potilailla* on suurempi todennäköisyys saada haittavaikutuksia suun kautta otettavasta baklofeenista annosta säädettäessä, ja tämä saattaa päteä myös Baclofen Sintetica -valmisteseeseen. Iäkkäiden potilaiden hoidossa ei kuitenkaan todennäköisesti ilmene erityisiä ongelmia, koska sopiva annos määritellään yksilöllisesti.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml, eli se on olennaisesti natriumiton.

#### *Hoidon keskeytyminen*

Selkäydinnesteeseen annettavan baklofeenihoidon äkillinen keskeytyminen mistä tahansa syystä ilmenee spastisuuden, kutinan, parestesian ja hypotension lisääntymisenä. Hoidon keskeytyminen on lisännyt jälkitiloja, kuten hyperaktiivinen tila, johon liittyy kontrolloimattomia lihasspasmeja, hypertermia ja neuroleptioireyhtymän tapaiset oireet, esim. sekava mielentila ja lihasjäykkyys. Harvinaisissa tapauksissa

tämä on edennyt epileptisiin kohtauksiin/sarjakohtauksiin, rabdomyolyysiin, koagulopatiaan, monielin häiriöön ja kuolemaan. Kaikilla baklofeenia intratekaalisesti saavilla potilailla on mahdollinen lääkkeen lopettamiseen liittyvä riski. Jotkin intratekaalisesti annettavan baklofeenin lopettamiseen liittyvät kliiniset tunnusmerkit voivat muistuttaa autonomista dysrefleksiaa, infektiota (sepsis), malignia hypertermiaa, neuroleptioireyhtymää tai muita tiloja, jotka liittyvät vilkastuneeseen aineenvaihduntaan tai voimakkaaseen rabdomyolyysiin.

Potilaille ja heidän hoitajilleen on kerrottava, että pumpun täyttöön liittyvien käyntien ajankohdat on suunniteltava ennakkoon, ja että heidän täytyy tarkkailla, esiintyykö potilaalla baklofeenihoidon keskeytymiseen liittyviä merkkejä ja oireita etenkin käytön keskeytymisen alkuvaiheessa.

Useimmissa tapauksissa vieroitusoireet ilmenivät muutaman tunnin kuluttua intratekaalisesti annettavan baklofeenihoidon keskeytymisestä. Yleisiä syitä sille, että intratekaalisesti annettava baklofeenihoito keskeytyi äkillisesti oli mm. katetrin toimintahäiriö (etenkin irtoaminen), erittäin vähäinen lääkemäärä pumpun säiliössä ja pumpun akun loppuminen. Joissakin tapauksissa syynä tai osasyynä oli inhimillinen virhe. Jotta intratekaalisesti annettavan baklofeenihoidon äkillinen keskeytyminen voidaan välttää, infuusiojärjestelmän ohjelmointiin ja valvontaan, täyttämisen aikataulutukseen/toimenpiteisiin ja pumpun hälytyksiin pitää kiinnittää erityishuomiota.

Keskeytynyttä Baclofen Sintetica -hoitoa suositellaan jatkamaan intratekaalisesti annettavan Baclofen Sintetica -valmisteen samalla tai lähes samalla annoksella kuin ennen hoidon keskeytymistä. Jos hoidon jatkaminen viivästyy, hoito GABA-ergisillä agonisteilla, kuten suun kautta tai enteraalisesti annettavalla Baclofen Sintetica -valmisteleella tai suun kautta, enteraalisesti tai laskimoon annettavilla bentsodiatsepiineillä voi ehkäistä mahdollisesti hengenvaarallisia jälkitiloja. Suun kautta tai enteraalisesti annettavan Baclofen Sintetica -valmisteen ei voida luottaa yksinään pysäyttävän vieroitusoireita, joita selkäyttimeen annettavan baklofeenin keskeyttämisestä aiheutuu.

*On erittäin tärkeää noudattaa tarkasti valmistajan ohjeita pumpun kiinnittämiseen, ohjelmoimiseen ja/tai säiliön täyttämiseen.*

## **Skolioosi**

Baclofen Sintetica -valmistetta saaneilla potilailla on raportoitu skolioosin puhkeamista tai aikaisemman skolioosin pahenemista. Baclofen Sintetica -hoidon aikana tulee tarkkailla skolioosin merkkejä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Tämänhetkinen kokemus ei ole riittävän systemaattista Baclofen Sintetica -valmisteen ja muiden lääkitysten yhteisvaikutusten ennustamiseen.

Kaikki samanaikaisesti suun kautta otettavat antispasmodiset lääkitykset on mahdollisuuksien mukaan lopetettava valvotusti ennen Baclofen Sintetica -infusion aloittamista, jotta mahdolliselta yliannostukselta ja haittavaikutuksilta voidaan välttyä.

Jatkuvan Baclofen Sintetica -hoidon aikana samanaikaisen antispasmodisen lääkityksen äkillistä vähentämistä tai keskeyttämistä pitää kuitenkin välttää.

Morfiinin ja intratekaalisen baklofeenin yhdistelmä on aiheuttanut yhdellä potilaalla hypotensiota. Dyspnean mahdollisuutta tai muita keskushermoston oireita ei voida poissulkea samanaikaisen käytön yhteydessä.

Muiden aineiden samanaikaista antamista selkäydinnesteeseen on testattu rajoitetussa määrin, ja tällaisten yhdistelmien turvallisuudesta tiedetään vain vähän.

Baclofen Sintetica -valmisteen keskushermostoa lamaava vaikutus voi voimistua alkoholin ja muiden samalla tasolla toimivien yhdisteiden vaikutuksesta.

Samanaikainen hoito suun kautta otettavalla baklofeenilla ja trisyklisillä masennuslääkkeillä voi voimistaa baklofeenin tehoa ja aiheuttaa huomattavaa lihashypotoniaa. Baclofen Sintetica -valmistetta on käytettävä varoen tämän tyyppisissä yhdistelmissä.

Koska suun kautta otettavan baklofeenin ja verenpainetta laskevien aineiden samanaikainen käyttö voi voimistaa verenpaineen laskua, verenpaineen seuranta ja verenpainetta laskevan lääkkeen annoksen säätäminen voi olla tarpeen.

Baklofeenin ja levodopan samanaikaisessa käytössä on levodopaan liittyvien haittavaikutusten lisääntymisen riski (sekavuus, hallusinaatiot, kiihtymys).

Intratekaalisesti annettavan baklofeenin ja yleisanestesia-aineiden (esim. fentanyl, propofoli) samanaikainen käyttö voi lisätä sydämeen liittyvien häiriöiden ja kouristusten riskiä. Anestesia-aineita pitää näin ollen antaa varoen potilaille, jotka saavat Baclofen Sintetica -valmistetta selkäydinnesteeseen.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Raskaana oleville naisille ei ole tehty asiaankuuluvia, riittävässä määrin kontrolloituja tutkimuksia. Baklofeeni läpäisee veri-istukkaesteen. Baclofen Sintetica -valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos mahdolliset hyödyt sikiölle ovat mahdollisia riskejä suuremmat. Suun kautta otettavalla baklofeenilla on havaittu eläinkokeissa teratogeeninen vaikutus (ks. kohta 5.3).

### Imetys

Ei tiedetä, voidaanko mitattavissa olevia määriä valmistetta havaita rintamaidossa, jos rintaruokkivaa naista hoidetaan Baclofen Sintetica -valmistteella. Suun kautta otettavilla hoitoannoksilla vaikuttava aine erittyy rintamaitoon, mutta niin pieninä määrinä, ettei imeväinen luultavasti saa haittavaikutuksia.

### Hedelmällisyys

Munasarjakystia on löydetty tunnustelemalla noin 4 %:lla multipeliskleroosia sairastavista potilaista, joita hoidettiin suun kautta otettavalla baklofeenilla korkeintaan vuoden ajan. Useimmissa tapauksissa kystat katosivat itsestään, kun lääkkeen antamista potilaille jatkettiin.

Munasarjakystien tiedetään ilmaantuvan spontaanisti osalle normaalia naisväestöä.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Joillakin intratekaalista baklofeenihoitoa saavilla potilailla on raportoitu uneliaisuutta. Potilaita pitää kehottaa noudattamaan erityistä varovaisuutta autoa ajettaessa, vaarallisia koneita käytettäessä tai mahdollisesti vaarallisia töitä suoritettaessa, sillä heidän vireystasonsa voi olla heikentynyt.

## 4.8 Haittavaikutukset

Syy-seuraussuhteen osoittaminen havaittujen haittavaikutusten ja baklofeenin käytön välillä on monissa tapauksissa mahdotonta, sillä useimmat raportoiduista haittavaikutuksista voivat liittyä myös taustalla olevaan tautiin. Tästä huolimatta joillakin usein raportoiduilla reaktioilla (uneliaisuus, heitehuimaus, päänsärky, pahoinvointi, hypotensio, hypotonia) vaikuttaa olevan yhteys lääkkeeseen. Nämä vaikutukset ovat yleensä ohimeneviä ja esiintyvät etenkin testivaiheessa tai pitoisuutta muutettaessa.

### Taulukko 1

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n elinluokkajärjestelmän mukaisesti.

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan, ja ne on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden suhteen laskevassa järjestyksessä seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); hyvin harvinaiset ( $< 1/10\,000$ )

<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>	
Melko harvinaiset	elimistön kuivuminen
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
Yleiset	masennus, ahdistuneisuus, kiihtymys
Melko harvinaiset	itsemurha-ajatukset, itsemurhayritykset, hallusinaatiot, vainoharhaisuus, euforinen mieliala
Tunteeton	dysforia
<i>Hermosto</i>	
Hyvin yleiset	uneliaisuus (etenkin testivaiheessa)
Yleiset	kouristukset, sedaatio, heitehuimaus/pyöritys, epileptiset kohtaukset (etenkin jos hoito keskeytetään äkillisesti), päänsärky, parestesia, dysartria, letargia, unettomuus, sekavuus/desorientaatio
Melko harvinaiset	ataksia, huonontunut muisti, nystagmus
Kouristuksia ja päänsärkyä esiintyy useammin potilailla, joiden spastisuus on aivoperäistä kuin niillä, joiden spastisuus on selkäydinperäistä.	



<i>Silmät</i>	
Yleiset	akkommodaatiohäiriöt, näön sumeneminen, diplopia
<i>Sydän</i>	
Melko harvinaiset	bradykardia
<i>Verisuonisto</i>	
Yleiset	hypotensio
Melko harvinaiset	korkea verenpaine, syvä laskimotukos, kasvojen ja kaulan punoitus, kalpeus
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Yleiset	hengityslama, pneumonia, dyspnea
Tuntematon	bradypnea
<i>Ruuansulatuselimistö</i>	
Yleiset	pahoinvointi/oksentelu, ummetus, suun kuivuminen, ripuli, ruokahaluttomuus, lisääntynyt syljen erityys
Melko harvinaiset	ileus, dysfagia, hypogeusia
Pahoinvointia ja oksentelua esiintyy useammin potilailla, joiden spastisuus on aivoperäistä kuin niillä, joiden spastisuus on selkäydinperäistä.	
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
Yleiset	nokkosihottuma, kutina, kasvojen tai perifeerinen edeema
Melko harvinaiset	kaljuus, hyperhidroosi
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Hyvin yleiset	lihashypotonia (etenkin testivaiheessa – ohimenevä haittavaikutus)
Yleiset	lihashypertonia
Tuntematon	skolioosi (ks. kohta 4.4)
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	
Yleiset	virtsan karkailu, virtsaumpi
Virtsaumpea esiintyy useammin potilailla, joiden spastisuus on aivoperäistä kuin niillä, joiden spastisuus on selkäydinperäistä.	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	
Yleiset	seksuaalihäiriöt (Intratekaalisesti annettava Baclofen Sintetica voi estää erektion saamisen ja ejakuloimisen. Tämä haittavaikutus korjaantuu yleensä, kun Baclofen Sintetica -hoito lopetetaan.)
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Yleiset	astenia, pyreksia, kipu, vilunväristykset
Melko harvinaiset	hypotermia
Harvinaiset	mahdollisesti hengenvaaralliset vieroitusoireet, jotka ilmenevät äkillisen lääkkeensaannin loppumisen seurauksena (ks. ”Hoidon keskeytyminen”)

Tässä ei ole mainittu haittavaikutuksia, jotka johtuvat lääkkeen antamiseen käytettävästä järjestelmästä (esim. tulehdusmassa kiinnitetyn katetrin päässä, katetrin irtoaminen, paikallinen tulehdus, aivokalvontulehdus, järjestelmän virheellisen käytön aiheuttama yliannostus).  
Seulontatutkimuksessa syviä infektioita esiintyi enemmän lapsilla, joilla oli PEG-letku.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto:

www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

#### 4.9 Yliannostus

Potilasta on tarkkailtava koko hoidon ajan yliannostuksen merkkien ja oireiden varalta, etenkin alun testivaiheen ja titrausvaiheen aikana, mutta myös silloin, kun Baclofen Sintetica -hoitoa jatketaan lyhyen katkoksen jälkeen.

Yliannostuksen merkkejä voi tulla yllättäen tai huomaamattomasti.

*Yliannostuksen oireita:* voimakas lihashypotonia, uneliaisuus, heitehuimaus, pyöräytyminen, sedaatio, epileptiset kohtaukset, tajuttomuus, ptyalismi, pahoinvointi ja oksentelu.

Suuren yliannostuksen yhteydessä esiintyy hengityslamaa, apneaa ja koomaa.

Vakava yliannostus voi aiheutua esimerkiksi siitä, että katetrin sisältö pääsee vahingossa intratekaaliseen tilaan katetrin läpäisevyyttä/paikkaa varmistettaessa. Muita mahdollisia yliannostuksen syitä ovat ohjelmointivirheet, liian nopea annoksen nostaminen ja samanaikainen hoito suun kautta otettavalla baklofeenilla. Myös pumpu on tutkittava toimintahäiriön varalta.

#### *Hoito*

Baclofen Sintetica -valmisteen yliannostukseen ei ole erityistä vastalääkettä. Yliannostustapauksessa toimitaan yleensä seuraavasti:

1) Poista jäljellä oleva baklofeeni pumpusta mahdollisimman nopeasti.

2) Jos potilaalla on hengityslama, intuboi tarvittaessa, kunnes lääke on poistunut.

Joidenkin raporttien mukaan fysostigmiinilla voidaan poistaa keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia, etenkin uneliaisuutta ja hengityslamaa.

Fysostigmiiniä pitää kuitenkin injektoida laskimoon varoen, sillä se saattaa aiheuttaa epileptisiä kohtauksia, bradykardiaa ja sydämen johtumishäiriöitä. Fysostigmiinin antamista laskimoon voi testata 1–2 mg:n annoksella, joka annetaan 5–10 minuutin aikana. Potilasta tulee tarkkailla huolellisesti tänä aikana. Jos potilaan vaste on hyvä, 1 mg:n annoksia voidaan antaa 30–60 minuutin välein ventilaation ja vireyden ylläpitämiseksi.

Fysostigmiini ei välttämättä toimi vaikeissa yliannostustapauksissa, ja potilaalle voidaan joutua antamaan tekohengitystä.

Jos lumbaalipunktio ei ole vasta-aiheinen, 30–40 ml aivo-selkäydinnesteestä voidaan tarvittaessa poistaa myrkytyksen varhaisessa vaiheessa, jotta baklofeenin pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä vähenee.

Kardiovaskulaaristen toimintojen ylläpitäminen. Kouristuskohtausten aikana: diatsepaamia varovasti IV-injektiona.

Fysostigmiiniä suositellaan käytettäväksi ainoastaan vaikeissa myrkytystapauksissa, joissa ei saada vastetta tukea antavaan hoitoon.

Lapsille fysostigmiiniä voidaan antaa laskimoon 0,02 mg/kg korkeintaan 0,5 mg/min vauhdilla. Annoksen voi antaa 5–10 minuutin välein, kunnes terapeuttinen teho saavutetaan tai yhteensä 2 mg on annettu.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä:

Keskushermostoon vaikuttavat lihasrelaksantit

ATC-koodi: M03B X01

#### *Vaikutusmekanismi*

Baklofeeni hidastaa sekä mono- että polysynaptisen refleksin impulssin siirtoa selkäyttimeen stimuloimalla GABA-beta-reseptoreja.

#### *Farmakodynaamiset vaikutukset*

Baklofeenin kemiallinen koostumus on läheistä sukua gamma-aminovoihapolle (GABA), joka on estävä välittäjäaine keskushermostossa.

Baklofeeni ei vaikuta neuromuskulaariseen transmissioon. Baklofeenilla on kipua lievittävä vaikutus. Neurologisissa sairauksissa, joihin liittyy luurankoliuksen spastisuutta, baklofeenilla on edullinen vaikutus reflektoriseen kontraktioon, ja se lievittää selvästi kivuliaita spasmeja ja lihasnykäyksiä.

#### *Kliininen teho ja turvallisuus*

Baklofeeni parantaa potilaan liikunta- ja itsenäistä selviytymiskykyä sekä helpottaa fysioterapiaa.

Baklofeeni lamaa keskushermostoa yleisesti ja aiheuttaa sedaatiota, uneliaisuutta sekä hengityslamaa ja kardiovaskulaarista lamaa.

Baclofen Sintetica -valmistetta voidaan pitää vaihtoehtona destruktiivisille neurokirurgisille toimenpiteille.

Kun baklofeenia annetaan suoraan intratekaaliseen tilaan, voidaan spastisuuden hoitoon käyttää vähintään 400–1000 kertaa pienempiä annoksia kuin suun kautta otettavassa hoidossa.

#### *Selkäydinnesteeseen annettava bolus*

Lääkevalmiste alkaa yleensä vaikuttaa 0,5–1 tuntia sen jälkeen, kun intratekaalinen kerta-annos on annettu.

Spasmolyttisen vaikutuksen huippu saavutetaan noin 4 tuntia annoksen antamisen jälkeen, ja vaikutuksen kesto on 4–8 tuntia. Vaikutuksen alkaminen, vasteen huippu ja vaikutuksen kesto voi vaihdella potilaiden välillä, ja ne riippuvat annoksesta, oireiden vaikeusasteesta ja lääkkeen antotavasta ja -vauhdista.

#### *Jatkuva infuusio*

Baklofeenin antispasmodinen vaikutus alkaa 6–8 tuntia jatkuvan infuusion aloittamisen jälkeen, ja sen huippu saavutetaan 24–48 tunnin kuluttua.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Intratekaalinen antotapa ja aivo-selkäydinnesteen hidaskierto on huomioitava seuraavia kineettisiä parametrejä tulkittaessa.

#### Imeytyminen

Kun baklofeenia annetaan infuusiona suoraan selkäydinnesteeseen, imeytyminen voidaan välttää, ja aine pääsee kiinnittymällä kosketuksiin selkäytimen takasarven reseptorien kanssa.

#### Jakautuminen

Kerta-annoksena selkäydinnesteeseen annetun bolusinjektion/lyhytaikaisen infuusion jälkeen jakautumistilavuus on 22–157 ml aivo-selkäydinnesteen pitoisuuksista mitattuna. Jatkuvana intratekaalisena infuusiona annettaessa 50–1 200 mikrog:n vuorokausiannoksilla saavutetaan baklofeenin vakaa tila, jossa pitoisuus on lumbaalisesti mitatussa aivo-selkäydinnesteessä 130–1240 ng/ml. Aivo-selkäydinnesteestä mitatun puoliintumisajan perusteella aivo-selkäydinnesteen vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 1–2 vuorokaudessa. Intratekaalisesti annettavan infuusion aikana plasmapitoisuudet eivät ylitä 5 ng/ml, mikä vahvistaa baklofeenin kulkeutumisen veri-aivoesteen läpi olevan hidasta.

#### Eliminaatio

Kun baklofeenia annetaan selkäydinnesteeseen 50–136 mikrog:n annos kertaboluksena/lyhytaikaisena infuusiona, aivo-selkäydinnesteen eliminaation puoliintumisaika on 1–5 tuntia. Baklofeenin eliminaation puoliintumisaikaa aivo-selkäydinnesteessä ei ole määritetty vakaassa tilassa.

Keskimääräinen aivo-selkäydinnesteen puhdistuma on noin 30 ml/h, kun baklofeenia annetaan kerta-annos bolusinjektiona tai kun sitä annetaan kiinnitettävän pumpun avulla jatkuvana infuusiona lantion lukinkalvonalaisen tilaan.

Kun vakaa tila on saavutettu jatkuvaa intratekaalista baklofeeni-infusiota annettaessa, baklofeenin pitoisuusgradientti kasvaa 1,8 : 1 ja 8,7 : 1 välillä (keskiarvo = 4 : 1) lumbaalisen aivo-selkäydinnesteen ja lukinkalvonalaisen sisternaalisen aivo-selkäydinnesteen välillä. Tällä on kliinistä merkitystä, sillä alaraajojen spastisuutta voidaan näin ollen hoitaa tehokkaasti vaikuttamatta samalla merkittävästi yläraajoihin, ja keskushermostoon liittyviä haittavaikutuksia esiintyy lääkkeen aivokeskuksiin liittyvän vaikutuksen vuoksi vähemmän.

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

Farmakokineettisiä tietoja Baclofen Sintetica -valmisteen vaikutuksesta iäkkäisiin potilaisiin ei ole saatavilla. Tiedot viittaavat siihen, että kun iäkkäille potilaille annetaan baklofeenia kerta-annoksena suun kautta, on heidän eliminaationsa hitaampi, mutta systeeminen altistus samankaltainen kuin nuorilla aikuisilla. Näiden tietojen pohjalta arvioituna useita annoksia käsittävässä hoidossa ei kuitenkaan vaikuta olevan merkittävää farmakokineettistä eroa nuorten aikuisten ja iäkkäiden potilaiden välillä.

### *Pediatriset potilaat*

Pediatrisilla potilailla vastaava plasmapitoisuus on korkeintaan 10 ng/ml.

### *Heikentynyt maksan toiminta*

Farmakokineettisiä tietoja Baclofen Sintetica -valmisteen vaikutuksesta potilaisiin, joilla on heikentynyt maksan toiminta, ei ole saatavilla. Koska maksan rooli baklofeenin eliminaatiossa on pieni, on epätodennäköistä, että baklofeenin farmakokinetiikka muuttuisi kliinisesti merkittävästi potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta.

### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Farmakokineettisiä tietoja Baclofen Sintetica -valmisteen vaikutuksesta potilaisiin, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, ei ole saatavilla. Koska baklofeenin eliminaatio tapahtuu pääasiassa muuttumattomana munuaisten kautta, muuttumattoman lääkeaineen kertymistä ei voida poissulkea potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Baklofeenillä ei (suun kautta otettuna) todettu olevan karsinogeenistä vaikutusta kaksi vuotta kestäneessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa. Tutkimus osoitti annoksesta riippuvaa munasarjakystien lisääntymistä sekä vähemmän merkittävää lisämunuaisten suurentumista ja/tai verenvuotoja. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta. *In vivo* ja *in vitro* -mutageenisuustesteissä ei ole havaittu mutageenistä vaikutusta.

Suurina annoksina suun kautta otettu baklofeeni lisää napatyrätapauksia (vatsatyriä) rottien sikiöillä. Teratogeenisiä vaikutuksia ei ole havaittu hiirillä.

Suurina annoksina suun kautta otetun baklofeenin on havaittu lisäävän rintalastan epätäydellistä luutumista rottien sikiöillä. Suuret suun kautta otetut baklofeeniannokset lisäsivät myös etu- ja takaraajojen falangien ytimen luutumattomuutta kaniin sikiöillä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Dekstroosi ei ole yhteensopiva baklofeenin kanssa, koska näiden aineiden välillä syntyy kemiallinen reaktio.

**Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.**

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta

Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitää käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytössä olevan valmisteen säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

### **6.4 Säilytys**

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

*Baclofen Sintetica, 2 mg/ml Infuusioneste, liuos (10 mg/5 ml)*

Kirkas, väritön tyyppin I lasista valmistettu 5 ml:n ampulli, jossa jakouurre ja violetti merkkirengas.

5 ja 10 ampullin rasia. Ampullissa 5 ml liuosta.

*Baclofen Sintetica, 2 mg/ml Infuusioneste, liuos (40 mg/20 ml)*

Kirkas, väritön tyyppin I lasista valmistettu 20 ml:n ampulli, jossa jakouurre ja vihreä merkkirengas.

1 ampullin rasia. Ampullissa 20 ml liuosta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

---

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Jäljelle jäänyt tuote on hävitettävä.

### *Käyttöohjeet*

Baclofen Sintetica annetaan intratekaalisena injektiona tai jatkuvana infuusiona infuusiojärjestelmää koskevien ohjeiden mukaisesti.

Baclofen Sintetica 10 mg / 5 ml:

Baclofen Sintetica -pakkauksen avaaminen: pitele pakkausta molemmin käsin ja käännä reunoja vastakkaisiin suuntiin, kunnes pakkaus avautuu.

### *Säilyvyys*

Intratekaalisesti annettavan baklofeenin on todistettu säilyvän kiinnitettävissä, EU-sertifioiduissa pumpuissa muuttumattomana 180 vuorokauden ajan.

Parenteraaliseen käyttöön tarkoitetut lääkevalmisteet pitää mahdollisuuksien mukaan tarkistaa ennen käyttöä partikkelien ja värimuutosten varalta.

### *Antamista koskevat erityisohjeet*

Valittava pitoisuus riippuu tarvittavasta vuorokausiannoksesta sekä pumpun hitaimmasta infuusionopeudesta. Katso erityissuosituksen valmistajan ohjekirjasta.

### *Laimentaminen*

Jos halutaan käyttää muita pitoisuuksia kuin 50, 500 tai 2 000 mikrog/ml, Baclofen Sintetica on laimennettava aseptisissa olosuhteissa steriiliin ja säilytysaineettomaan natriumkloridi-injektionesteliukseen.

### *Lääkkeen antamiseen käytettävät järjestelmät*

Selkäydinnesteeseen annettavan baklofeenin pitkäaikaiseen antamiseen on käytetty useita järjestelmiä. Näistä voidaan mainita EU-sertifioidut pumput, joissa on täytettävä säiliö. Pumppu kiinnitetään potilaalle paikallispuudutuksessa tai nukutuksessa ihon alle tai taskuun yleensä vatsanpeitteisiin. Järjestelmä on yhteydessä intratekaalikatetriin, joka kulkee ihon alla subaraknoidaaliseen tilaan.

Ennen tällaisen järjestelmän käyttöä on varmistettava, että tekniset ominaisuudet sekä baklofeenin kemiallinen stabiilius säiliössä täyttävät intratekaalisesti annettavan baklofeenin edellyttämät ehdot.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sintetica GmbH  
Albersloher Weg 11  
48155 Münster  
Germany

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

35088

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: <[täytetään kansallisesti]>

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: <[täytetään kansallisesti]>

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.05.2019

---