

 9. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Baclofen "Accord", infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

33117

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Baclofen "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Baclofen "Accord" 0,5 mg/ml infusionsvæske, opløsning

1 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 0,5 mg baclofen.

Ét hætteglas med 20 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 10 mg baclofen

Baclofen "Accord" 2 mg/ml infusionsvæske, opløsning

1 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 2,0 mg baclofen.

Én ampul med 5 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 10 mg baclofen

Ét hætteglas med 20 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 40 mg baclofen

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

1 ml opløsning indeholder 3,5 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning uden synlige partikler med en pH-værdi på 5,0-8,0 og en osmolaritet på 250-350 mOsmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Voksne

Baclofen "Accord" er indiceret til patienter med alvorlig kronisk spasticitet, forårsaget af traume, multipel sklerose eller andre rygmarvssygdomme, som ikke responderer på oral baclofen eller andre antispastiske lægemidler givet oralt, og/eller til de patienter, der oplever uacceptable bivirkninger ved virksomme orale doser. Baclofen "Accord" er virksom hos patienter med alvorlig kronisk spasticitet af cerebral årsag, som er forårsaget af f.eks. cerebral parese, hjernetraume eller cerebrovaskulær hændelse.

Pædiatrisk population

Baclofen "Accord" er indiceret til patienter i alderen fra 4 til <18 år med alvorlig kronisk spasticitet af cerebral årsag eller af spinal årsag (forbundet med skade, multipel sklerose eller andre rygmarvssygdomme), som ikke responderer på antispastiske lægemidler givet oralt (herunder oral baclofen), og/ eller som oplever uacceptable bivirkninger ved effektive orale doser.

**4.2 Dosering og administration**

Baclofen "Accord" skal administreres intratekalt. Baclofen "Accord" bør ikke administreres intravenøst, intramuskulært, subkutant. eller epiduralt. Effekten af baclofen administreret intratekalt er blevet påvist i kliniske studier med en EU-certificeret pumpe. Dette er et implanterbart administrationssystem med et genopfyldeligt reservoir, der implanteres subkutant, sædvanligvis i abdominalvæggen. Instrumentet er forbundet til et intratekalt kateter, der passerer subkutant ind i det subaraknoidale rum

Intratekal administration af Baclofen "Accord" via et implanteret administrationssystem bør kun foretages af læger med nødvendigt kendskab og erfaring hertil. Specifikke instruktioner i implantation, programmering og/eller genopfyldning af den implanterbare pumpe er givet af pumpeproducenten og skal følges nøje.

Baclofen "Accord" 50 mikrogram/1 ml er beregnet til administration som enkelte bolustestdoser (via spinalkateter eller lumbalpunktur) og til kronisk brug i implanterbare pumper, der er egnet til kontinuerlig administration af Baclofen "Accord" 0,5 mg/ml eller 2 mg/ml i intratekalrummet (EU-certificerede pumper). Etableringen af det optimale dosisskema kræver, at hver patient gennemgår en indledende screeningsfase med intratekale bolusinjektioner, efterfulgt af en meget nøje tilpasset dosistitrering før vedligeholdelsesterapi.

**Den intratekale administrations test-, implantations- og dosistitreringsfaser skal foregå, mens patienten er indlagt på et center, hvor der er behørigt kvalificerede læger med særlig erfaring med nøje, medicinsk overvågning. Intensiv medicinsk behandling skal være umiddelbart tilgængeligt pga. risikoen for livstruende hændelser eller alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.8).**

Der må kun anvendes pumper, der vides at være fremstillet af materialer, der er kompatible med produktet, og som har et indbygget bakteriefilter.

Før Baclofen "Accord" administreres, skal det subaraknoidale rum hos patienter med post-traumatisk spasticitet undersøges vha. en behørig billeddiagnostisk teknik, som er klinisk indiceret. Hvis der findes radiologiske tegn på araknoiditis, må behandling med Baclofen "Accord" ikke påbegyndes.

Den indeholdte opløsning er stabil, isotonisk, pyrogen, uden antioxidanter og har en pH-værdi på 5,0-8,0. Hver ampul er kun beregnet til engangsbrug.

Screeningsfase for voksne

Før pumpeimplantation og initiering af den kontinuerlige infusion af baclofen skal patienterne have demonstreret et positivt respons på intratekaltestdoser i en indledende testfase. Sædvanligvis administreres der en bolustestdosis via lumbalpunktur eller et intratekalkateter for at kunne fremprovokere et respons. Patienterne skal være uden infektion før screeningen, da tilstedeværelsen af en systemisk infektion kan forhindre en nøjagtig vurdering af responset.

Den indledende testfase må kun udføres med en opløsning med en lav koncentration, der indeholder 50 mikrogram baclofen i 1 ml.

Screeningsproceduren er som følger. Den sædvanlige indledende testdosis hos voksne er 25 eller 50 mikrogram, som administreres langsomt ind i intratekalrummet via barbotage (skiftevis intratekal administration af baclofen og distraktion af cerebrospinalvæske for at få en passende blanding) over mindst ét minut. Et positivt respons består af et udtalt fald i muskeltonus og/eller spasmefrekvens og/eller sværhedsgrad af spasmerne. Med intervaller på mindst 24 timer kan doseringen trinvis øges med 25 mikrogram til en maksimal testdosering på 100 mikrogram, hvis responset er mindre end det ønskede.

Efter hver bolusinjektion skal patienten overvåges i 4 til 8 timer.

Virkningen af en enkelt intratekal dosis forekommer generelt 1/2 til 1 time efter administration. Den maksimale spasmolytiske virkning forekommer omkring 4 timer efter administration og varer mellem 4 og 8 timer. Tiden til forekomst af virkning, den maksimale virkning og virkningens varighed varierer fra patient til patient og er afhængig af doseringen, symptomernes alvorlighedsgrad samt administrationsmåde og -hastighed.

Der er stor variation i følsomheden over for baclofen administreret intratekalt patienterne imellem. Tegn på alvorlig overdosering (koma) er set hos en voksen patient efter indgift af en enkelt testdosis på 25 mikrogram.

*Patienter, som ikke* *respondere på en 100 mikrogram testdosis, bør ikke gives højere doser eller indstilles til behandling med kontinuerlig intratekal infusion.*

Ved screening, dosistitrering og genopfyldning skal genoplivningsudstyr og uddannet personale stå til rådighed.

Monitorering af vejrtrækning og hjertefunktion er væsentlig i løbet af denne fase, særligt hos patienter med kardiopulmonal sygdom og respiratorisk muskelsvaghed eller dem, som behandles med benzodiazepinpræparater eller opiater, der har større risiko for nedsættelse af åndedrættet (se pkt. 4.5).

Screeningsfase for den pædiatriske population

Den anbefalede, indledende lumbalpunkturtestdosis for patienter, som er fra 4 til <18 år, bør være 25-50 mikrogram/dag baseret på barnets alder og størrelse. Patienter, som ikke fremviser respons, kan modtage en dosisoptrapning på 25 mikrogram/dag hver 24. time. Den maksimale screeningsdosis må ikke overstige 100 mikrogram/dag hos pædiatriske patienter.

Dosistitreringsfase

Når patientens modtagelighed over for baclofen er blevet klarlagt, kan der gives en intratekal infusion. Baclofen administreres oftest vha. en infusionspumpe, som implanteres i brystvægs- eller abdominalvægsvævet. Implantation af pumper må kun foretages på centre med erfaring i dette for at minimere risiciene under den perioperative fase.

Infektioner kan øge risikoen for komplikationer under operationen og komplicere forsøg på at justere dosis.

En meget nøje patienttilpasset dosistitrering er nødvendig pga. potentialet for store forskelle i respons på en bestemt dosis blandt patienterne.

Hvis virkningsvarigheden af testdosen efter implantationen er mere end 12 timer, betragtes denne som den indledende, daglige dosis. Hvis virkningsvarigheden af testdosis er kortere end 12 timer, er den indledende daglige dosis dobbelt så stor som testdosen. Dosen må ikke øges i de første 24 timer. Efter de første 24 timer justeres dosen langsomt på daglig basis for at opnå den ønskede virkning.

Baclofens antispastiske virkning indtræder 6 til 8 timer efter starten på den kontinuerlige infusion og når sin maksimale virkning inden for 24 til 48 timer.

**Voksne patienter med spasticitet af spinal årsag:** Efter de første 24 timer skal den daglige dosis for voksne langsomt øges med 10 % til 30 % ad gangen og kun én gang hver 24. time, indtil den ønskede kliniske virkning er nået.

**Voksne patienter med spasticitet af cerebral årsag:** Efter de første 24 timer skal den daglige dosis øges langsomt med 5 % til 15 % ad gangen og kun én gang hver 24. time, indtil den ønskede kliniske virkning er nået.

Ved anvendelse af en programmerbar pumpe, tilrådes det kun at justere doseringen én gang i en 24-timers periode. For ikke-programmerbare pumper med en kateterlængde, der dispenserer 1 ml opløsning pr. dag, anbefales intervaller på 48 timer for at kunne vurdere reaktionen på doseringen. Hvis en betydelig stigning i den daglige dosis ikke øger den kliniske virkning, skal pumpefunktionen og katetrets permeabilitet verificeres.

Hvis dosis er øget signifikant uden synlig klinisk virkning, skal pumpefunktionen og katetrets åbenhed verificeres.

Under testfasen samt under titreringsperioden efter implantation skal patienterne nøje monitorers på hospitalet med alt det nødvendige udstyr og personale. Genoplivningsudstyr skal være øjeblikkeligt tilgængeligt i tilfælde af reaktioner, der truer den vitale prognose eller indtræden af meget alvorlige bivirkninger. For at begrænse risiciene i den perioperative fase må pumpen kun implanteres på centre med erfarent personale.

Vedligeholdelsesbehandling for voksne

Det kliniske mål er at vedligeholde så normal muskeltonus som muligt og at minimere hyppigheden og sværhedsgraden af spasmerne uden at fremkalde intolerable bivirkninger (se pkt. 4.8). Den laveste dosis, der giver et tilstrækkeligt respons, skal anvendes. Bibeholdelsen af nogen spasticitet er ønsket for at undgå en følelse af "paralyse" hos patienten. I tillæg kan en vis grad af muskeltonicitet og lejlighedsvise kramper bidrage til at understøtte kredsløbsfunktionen og muligvis forebygge dannelsen af dyb venetrombose.

Hos patienter med **spasticitet af spinal årsag** er vedligeholdelsesdosen for langvarige, kontinuerlige infusioner med baclofen administreret intratekalt normalt 300 til 800 mikrogram baclofen/dag. De laveste og højeste daglige doser, der er blevet registreret administreret til individuelle patienter under dosistitrering, er henholdsvis 12 mikrogram og 2003 mikrogram (amerikanske studier). Erfaring med doseringer over 1000 mikrogram/dag er begrænset. I de første få måneder af behandlingen skal doseringen tjekkes og justeres særligt ofte.

Hos patienter med **spasticitet af cerebral årsag** lå vedligeholdelsesdoserne, der blev indberettet under langvarig behandling med kontinuerlig intratekal infusion med baclofen fra 22 til 1400 mikrogram baclofen pr. dag med en middel daglig dosis på 276 mikrogram efter en observationsperiode på 1 år og 307 mikrogram efter 2 år. Børn under 12 år kræver sædvanligvis lavere doseringer (område: 24 til 1199 mikrogram/dag; middel: 274 mikrogram/dag).

Indledende vedligeholdelsesbehandling i den pædiatriske population

Hos børn i alderen 4 til <18 år med spasticitet af cerebral og spinal årsag er den indledende vedligeholdelsesdosis for langvarig, kontinuerlig infusion med baclofen fra 25 til 200 mikrogram/dag (middeldosis: 100 mikrogram/dag). Den samlede daglige dosis har tendens til at stige i løbet af behandlingens første år. Derfor skal vedligeholdelsesdosen justeres, baseret på individuelt, klinisk respons. Der er begrænset erfaring med doser, der er større end 1000 mikrogram/dag.

Administration

Baclofen administreres oftest som en kontinuerlig infusion umiddelbart efter implantation. Når patienten er stabiliseret med hensyn til den daglige dosis og funktionsstatus, og hvis pumpen gør det muligt, kan en mere kompleks administrationsmetode startes for at optimere kontrollen af spasticitet på forskellige tidspunkter på dagen. For eksempel kan patienter, som har øgede kramper om aftenen, have brug fore en 20 % stigning i deres infusionshastighed i timen. Ændringer i flowhastigheden skal programmeres til at starte to timer før den ønskede indtræden af den kliniske virkning.

De fleste patienter kræver gradvise dosisøgninger for at opretholde et optimalt respons under kronisk behandling pga. nedsat respons eller sygdomsprogression. Hos patienter med spasticitet af spinal årsag kan den daglige dosis øges gradvist med 10-30 % for at opretholde tilstrækkelig symptomkontrol. Hvor spasticiteten er af cerebral årsag, skal øgninger i dosis være begrænset til 20 % (interval: 5-20 %).

I begge tilfælde kan den daglige dosis også reduceres med 10-20 %, hvis patienterne oplever bivirkninger.

Hvis en signifikant dosisøgning pludselig bliver nødvendig, er dette en indikation på kateterkomplikation (buk, revne eller løsrivelse) eller pumpefejl.

For at forhindre kraftig svækkelse skal baclofen-dosisen justeres forsigtigt, når spasticitet er påkrævet for at bibeholde funktion.

Under langtidsbehandling bliver ca. 5 % af patienterne refraktære over for dosisøgning. Dette kan være på grund af behandlingssvigt. Der er utilstrækkelig erfaring tilgængelig til at kunne give anbefalinger til, hvordan man håndterer behandlingssvigt. Dette fænomen er imidlertid fra tid til anden blevet behandlet på hospitaler med en "lægemiddelpause", der består af en gradvis nedsættelse af intratekal infusion af baclofen i en periode på 2 til 4 uger og et skift til alternative metoder til behandling af spasticitet. Efter denne periode kan følsomheden over for intratekal infusion af baclofen være genoprettet. Behandlingen bør genoptages med den indledende infusionsdosis efterfulgt af en titreringsfase for at undgå overdosering. Dette skal igen udføres under indlæggelse.

Der skal udvises forsigtighed, når der skiftes fra baclofen til morfin og omvendt (se pkt. 4.5).

Der skal foretages regelmæssige kontrolundersøgelser af terapeutiske virkninger og bivirkninger ved Baclofen "Accord" under behandlingen. Disse kontrolundersøgelser kan udføres hyppigere under behandlingens titreringsfase end under den kroniske vedligeholdelsesfase. Korrekt funktion af infusionssystemet skal tjekkes regelmæssigt. En lokal infektion eller svigt af katetret kan forårsage afbrydelse af den intratekale indgift af baclofen med livstruende konsekvenser (se pkt. 4.4).

Seponering af behandlingen

Bortset fra i akutte tilfælde af overdosering skal behandling med baclofen altid seponeres ved gradvis reduktion af dosis. Baclofen må ikke seponeres pludseligt (se pkt. 4.4).

Seponeringssymptomer

Ved pludselig seponering af intratekal indgift af baclofen kan der opstå sequelae såsom høj feber, ændringer i mentaltilstand, øget spasticitet som et reboundfænomen og muskelstivhed uanset seponeringens årsag, og i sjældne tilfælde kan disse forværres til kramper/status epilepticus, rhabdomyolyse, svigt af flere organer og dødsfald (se pkt. 4.4).

Seponeringssymptomer kan muligvis forveksles med forgiftningssymptomer. De kræver også indlæggelse af patienten.

Behandling i tilfælde af seponeringssymptomer

En hurtig, korrekt diagnose og behandling på en akut- eller intensiv afdeling er vigtig for at forhindre mulige livstruende centralnerve- og systemiske virkninger ved seponering af baclofen indgivet intratekalt (se pkt. 4.4).

Særlige patientgrupper

Hos patienter med langsom CSV-cirkulation, som f.eks. skyldes blokering forårsaget af inflammation eller traume, kan den forsinkede vandring af baclofen reducere den antispastiske virkning og øge bivirkningerne (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke blevet foretaget studier hos patienter med nedsat leverfunktion, der får baclofen-behandling. Dosisjustering anbefales ikke, da leveren ikke spiller nogen signifikant rolle i baclofens omsætning efter intratekal administration af baclofen. Det forventes derfor ikke, at nedsat leverfunktion har nogen indvirkning på den systemiske eksponering af baclofen (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført studier hos patienter med nedsat nyrefunktion, der får baclofen-behandling. Hos patienter med nedsat nyrefunktion skal dosis muligvis reduceres for at tage højde for den kliniske tilstand og omfanget af nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Baclofens sikkerhed og virkning til behandling af alvorlig spasticitet af cerebral eller spinal årsag hos børn, der er yngre end 4 år, er ikke klarlagt.

Implantationen af pumpen kræver en vis kropsstørrelse.

Intratekal administration af baclofen hos den pædiatriske population må kun ordineres af speciallæger med det nødvendige kendskab og erfaring.

Erfaringen hos børn under 4 år er begrænset.

Ældre patienter (≥65 år)

Som del af kliniske studier er visse patienter over 65 år blevet behandlet med baclofen uden, at der blev observeret særlige problemer. Erfaring med baclofen-tabletter viser imidlertid, at der hyppigere kan opstå bivirkninger i denne patientgruppe. Ældre patienter skal derfor monitoreres nøje med henblik på udviklingen af bivirkninger.

Administration: Særlige specifikationer

Baclofen "Accord" 0,5 mg/ml og 2 mg/ml er beregnet til anvendelse i infusionspumper. Koncentrationen, der skal anvendes, afhænger af dosiskravene og størrelsen på pumpereservoiret.

Se fremstillerens vejledning, der indeholder alle specifikke anbefalinger.

Den nødvendige koncentration af baclofen, når pumpen fyldes, afhænger af den samlede, daglige dosis og af pumpens infusionshastighed. Hvis andre baclofen-koncentrationer end 50 mikrogram/ml, 0,5 mg/ml eller 2 mg/ml er påkrævet, kan Baclofen "Accord" i hætteglas fortyndes til en lavere koncentration. Fortyndingen skal udføres under aseptiske forhold med steril injektionsvæske, opløsning, med natriumchlorid uden konserveringsmiddel. Pumpefremstillerens anvisninger skal overholdes her. For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

- Terapiresistent epilepsi.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Baclofen må kun administreres med særlig forsigtighed til patienter med

- forringet CSV-cirkulation pga. passageindsnævring

- epilepsi eller andre sygdomme med cerebrale anfald

- symptomer på bulbær paralyse eller delvis paralyse af den respiratoriske muskulatur

- akutte eller kroniske sindsforvirringer

- psykotiske tilstande, skizofreni eller Parkinsons sygdom

- anamnese med dysrefleksi af det autonome nervesystem

- cerebrovaskulært og respiratorisk svigt

- eksisterende hypertension af blærens lukkemuskel

- nedsat nyrefunktion

- peptiske mavesår

- alvorlig nedsat leverfunktion.

Hos patienter med spasticitet, som skyldes hovedtraume, er det anbefalet at vente til symptomerne med spasticitet er stabile (f.eks. mindst 1 år efter skaden), inden man fortsætter med langtidsbehandling med baclofen.

Børn skal have en tilstrækkelig kropsvægt for at kunne modtage den implanterbare pumpe til kronisk infusion. Anvendelse af intratekal baclofen hos den pædiatriske population må kun udskrives af speciallæger med den nødvendige viden og erfaring. Det er meget begrænsede kliniske data vedrørende sikkerheden og virkningen af baclofen intratekalt hos børn under 4 år.

|  |
| --- |
| **Den intratekale administrations test-, implantations- og dosistitreringsfaser skal foregå på hospitalet under tæt medicinsk overvågning af relevant kvalificerede læger på centre med særlig erfaring for at kunne sikre kontinuerlig monitorering af patienterne.****På grund af risikoen for livstruende hændelser eller alvorlige bivirkninger skal der være egnede faciliteter til intensiv behandling til rådighed umiddelbart. Der skal træffes egnede forholdsregler før behandlingsstarten.****Efter hver genopfyldning af pumpen skal patienten overvåges i 24 timer. En læge skal være hurtigt til rådighed i denne periode.****Ved pludselig seponering af intratekal indgift af baclofen kan der opstå sequelae såsom høj feber, ændringer i mentaltilstand, øget spasticitet som et reboundfænomen og muskelstivhed uanset seponeringens årsag, og i sjældne tilfælde kan disse forværres til kramper/status epilepticus, rhabdomyolyse, svigt af flere organer og dødsfald.****For at kunne forhindre pludselig seponering af intratekal administration af baclofen skal der holdes særligt øje med den korrekte programmering og monitorering af infusionspumpen, til tidsskemaerne og procedurerne for genopfyldning af pumpen samt af pumpens alarmsignaler. Patienterne og deres omsorgspersoner skal instrueres i nødvendigheden af at overholde de planlagte aftaler til genopfyldning og i de tidlige symptomer på baclofen-abstinenser. Der skal holdes særligt øje med patienter med en åbenbar risiko (f.eks. patienter med rygmarvsskader i området for den sjette thorakale vertebra eller højere, patienter, som har svært ved at gøre sig forståelige, eller patienter med seponeringssymptomer i anamnesen efter seponering af oralt eller intratekalt administreret baclofen).****Producenterne af infusionssystemer giver særlige anvisninger i programmering og genopfyldning af pumperne, og disse skal følges nøje. Erfaring med kontinuerlig intratekal infusion af baclofen er kun tilgængelig ved anvendelsen af en særlig pumpemodel. Bekræftet erfaring med andre implanterbare pumpesystemer er ikke tilgængelig.** |

Forhåndsbetingelser for behandling med baclofen indgivet intratekalt omfatter evnen til at tolerere og respondere på en enkelt intratekal injektion af en dosis på op til 100 mikrogram baclofen som en bolusinjektion i form af en intratekal opløsning, der indeholder 50 mikrogram baclofen i 1 ml.

Før start af behandlingen med baclofen skal eventuel utilfredsstillende behandling med andre antispastiske lægemidler nedtrappes.

Medicinsk support

Infusionssystemet må ikke implanteres, før patientens reaktion på enkelte intratekale injektioner med baclofen 50 mikrogram/1 ml er tilstrækkeligt klarlagt. Den første intratekale administration, implantationen af infusionssystemet og den første infusion og dosistitrering af baclofen er forbundet med risici, såsom CNS-suppression, kardiovaskulært kollaps og respirationsinsufficiens. Disse trin skal derfor udføres, mens patienten er indlagt. Intensiv, medicinsk behandling skal være tilgængelig, og anvisningerne vedrørende dosering skal overholdes. Det nødvendige udstyr og den nødvendige støtte til genoplivning skal være tilgængeligt til umiddelbart brug ved forekomst af livstruende symptomer. Den behandlende læge skal have særlig erfaring med behandling med intratekal administration og relaterede infusionssystemer.

Patientmonitorering

Efter kirurgisk implantation af pumpen og særligt i den indledende fase af pumpeaktivitet og ved ændring af baclofenkoncentrationen eller infusionshastigheden, skal patienten monitorers nøje, indtil vedkommendes tilstand er stabil. Den behandlende læge, patienten og hospitalspersonalet samt andre personer, som er involveret i behandlingen af patienten, skal være tilstrækkeligt informerede om risiciene ved denne behandlingsmetode. Særligt skal alle kende symptomerne på overdosering eller pludselig afbrydelse af medicintilførslen, hvilke foranstaltninger der skal træffes i disse tilfælde, samt pumpens og implantationsstedets pleje.

Inflammatorisk ansamling ved spidsen af det implanterede kateter:

Der er blevet indberettet om tilfælde med inflammatoriske ansamlinger ved spidsen af det implanterede kateter, der kan resultere i alvorlig, neurologisk svækkelse. En årsagssammenhæng med baclofen indgivet intratekalt er dog ikke klarlagt. De hyppigste symptomer forbundet med inflammatoriske ansamlinger er: 1) Nedsat terapeutisk respons (forværret spasticitet, tilbagefald af spasticitet, der tidligere var velkontrolleret, seponeringssymptomer, nedsat respons på stigende doser eller hyppige eller store dosisstigninger), 2) smerter, 3) neurologisk deficit/dysfunktion. Klinikere skal omhyggeligt monitorere patienter i intraspinal behandling for nye neurologiske tegn eller symptomer, specielt hvis der anvendes farmaceutiske lægemidler eller tilblandinger, der inkluderer opioider. Patienter med nye neurologiske tegn eller symptomer, der tyder på en inflammatorisk ansamling, bør vurderes af en neurokirurg, da mange af symptomerne på inflammatorisk ansamling ikke er forskellige fra de symptomer, patienter med alvorlig spasticitet kan opleve fra deres sygdom. I nogle tilfælde kan det være hensigtsmæssigt at udføre billeddiagnostik for at bekræfte eller udelukke diagnosen inflammatorisk ansamling.

Implantation af pumpen

Patienterne skal være infektionsfrie før implantation af pumpen, da forekomst af infektion kan øge risikoen for komplikationer under operationen. Desuden kan en systemisk infektion komplicere forsøg på at justere dosis.

Genopfyldning af pumpens reservoir

Genopfyldning af pumpens reservoir skal udføres af særligt oplærte læger efter anvisningerne fra fremstilleren af pumpen. Intervallerne for opfyldning skal nøje udregnes for at undgå tørlægning af reservoiret, hvilket kan resultere i tilbagevendende svær spasticitet (se afsnittet ”Seponeringsfænomen”).

Denne genopfyldning skal ske under strengt aseptiske forhold for at forhindre mikrobiologisk kontaminering og infektioner. Hver genopfyldning og enhver manipulation af pumpens reservoir skal efterfølges af en observationsfase i henhold til den kliniske situation. Ekstrem forsigtighed er indiceret ved opfyldning af implanterede pumper udstyret med en adgangsport med direkte adgang til det intratekale kateter.

Direkte injektion i kateteret gennem adgangsporten kan medføre en livstruende overdosering.

Supplerende overvejelser vedrørende dosisjustering

Undertiden er et vist niveau af spasticitet nødvendigt for at kunne holde sig oprejst og i balance eller for andre funktioner. For at undgå udtalt svækkelse og således forhindre at patienten falder, skal baclofen administreres med forsigtighed i disse tilfælde. Desuden kan en vis grad af muskeltonicitet og lejlighedsvise kramper bidrage til at understøtte kredsløbsfunktionen og forebygge dyb venetrombose.

Seponeringsfænomen (herunder tilfælde af defekt kateter eller medicinsk udstyr)

Pludselig seponering af baclofen, uanset årsag, kan manifestere sig ved øget spasticitet som et reboundfænomen, pruritus, paræstesier (snurren eller svie) og hypotension. Dette kan medføre sequelae, herunder hyperaktiv tilstand med hurtige, ukontrollerede spasmer, forhøjet kropstemperatur og symptomer svarende til malignt neuroleptikasyndrom, f.eks. ændret mentalstatus og muskelrigiditet. I sjældne tilfælde har disse symptomer udviklet sig yderligere til kramper/status epilepticus, henfald af muskler (rhabdomyolyse), koagulationsforstyrrelser (koagulopati), multipelt organsvigt og død.

Alle patienter i intratekal baclofenbehandling har potentielt risiko for bivirkninger ved pludselig seponering. Derfor skal patienterne og deres omsorgspersoner instrueres i nødvendigheden af at overholde de planlagte aftaler til genopfyldning og i tegn og symptomer på baclofen-seponering, særligt symptomer, der forekommer i den tidlige fase.

De tidlige symptomer på baclofen-seponering omfatter tilbagevendelsen af den spasticitet, der oprindeligt var til stede, kløe, lavt blodtryk, paræstesi og priapisme. Visse kliniske tegn på fremskredent seponeringssyndrom ligner autonom dysrefleksi, infektion eller sepsis, malign hypertermi, malignt neuroleptikasyndrom eller andre tilstande associeret med en hypermetabolisk tilstand eller udbredt rhabdomyolyse.

Andre symptomer på pludselig seponering kan være: hallucinationer, psykotiske, maniske eller paranoide sindstilstande, alvorlig hovedpine og søvnløshed. Der er i ét tilfælde blevet observeret en autonom krise med hjertesvigt hos en patient med et syndrom, der lignede Stiff-person-syndrom.

I de fleste tilfælde forekommer seponeringssymptomerne inden for timer eller nogle få dage efter afbrydelsen af den intratekale administration. Almindelige grunde til pludselig afbrydelse af intratekal administration er katetersvigt (særligt problemer med tilslutningen), lav volumen i pumpereservoiret eller defekt medicinsk udstyr (se pkt. 4.8).

Der er indberettet komplikationer med medicinsk udstyr, der medførte ændret tilførsel af lægemidler. Dette har i nogle tilfælde medført seponeringssymptomer, herunder død. Der henvises til de medicinske udstyrs specifikationer vedrørende nærmere oplysninger. For at forebygge pludselig afbrydelse af intratekal administration af baclofen skal der holdes særligt øje med programmering og monitorering af infusionssystemet, med tidsskemaet og proceduren for genopfyldning af pumpen samt pumpens alarmsignaler.

Behandling af seponerings-/abstinenssymptomer

En hurtig og korrekt bekræftelse på diagnosen og behandling på en akut- eller intensiv afdeling er vigtig for at forhindre mulige livstruende CNS- og systemiske virkninger ved seponering af baclofen. Den anbefalede behandling er genoptagelse af behandlingen ved eller tæt på den samme dosis, der blev anvendt, inden behandlingen med baclofen blev afbrudt. Hvis genoptagelse af administration af baclofen bliver forsinket, kan behandling med GABA-agonister såsom oral eller enteral baclofen, eller oral, enteral eller intravenøs indgift af benzodiazepiner forebygge potentielt fatale sequelae. Der er imidlertid ingen garanti for, at administration af oral eller enteral baclofen alene er tilstrækkelig til at standse progressionen af symptomerne på baclofen-seponering.

Nedsat nyrefunktion

Alvorlige neurologiske udfald efter oral dosering af baclofen er blevet indberettet hos patienter med nedsat nyrefunktion. Derfor bør der udvises forsigtighed, når baclofen administreres intratekalt hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Ældre patienter >65 år

Ældre patienter kan være mere udsatte for bivirkningerne af oralt baclofen under titreringsfasen, og dette kan ligeledes være tilfældet for baclofen indgivet intratekalt.

Natrium

*0,5 mg/ml (20 ml hætteglas):*

Dette lægemiddel indeholder 180 mg natriumchlorid svarende til 70,81 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 3,5 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

*2 mg/ml (5 ml ampul):*

Dette lægemiddel indeholder 45 mg natriumchlorid svarende til 17,70 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 0,9 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

*2 mg/ml (20 ml hætteglas):*

Dette lægemiddel indeholder 180 mg natriumchlorid svarende til 70,81 mg natrium hætteglas, svarende til 3,5 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Skoliose

Der er blevet rapporteret om forværring af eksisterende skoliose, og nyopstået skoliose, hos patienter i behandling med baclofen. Tegn på skoliose skal monitoreres under behandling med Baclofen "Accord".

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Der er utilstrækkelig erfaring med intratekalt indgivet baclofen vedrørende specifikke lægemiddelinteraktioner. Da den systemiske eksponering af baclofen efter intratekal administration af Baclofen "Accord" er lav, vurderes det, at risikoen for farmakokinetiske interaktioner er lav (se pkt. 5.2).

Når det er muligt, skal alle samtidige orale antispastiske lægemidler seponeres for at forebygge en mulig overdosering eller uønskede interaktioner, helst før påbegyndelsen af baclofeninfusion og under nøje medicinsk overvågning. Enhver pludselig reduktion eller seponering af samtidigt antispastisk lægemiddel skal dog undgås under kronisk behandling med baclofen.

**Alkohol og andre stoffer, som påvirker centralnervesystemet**

Samtidig administration af baclofen og andre lægemidler, der har en undertrykkende virkning på funktioner i centralnervesystemet (f.eks. analgetika, neuroleptika, barbiturater, benzodiazepiner, anxiolytika) kan forstærke baclofens virkning. Samtidig indtagelse af alkohol skal især undgås, da interaktionerne med alkohol er uforudsigelige.

**Tricykliske antidepressiva**

Samtidig behandling med baclofentabletter og visse specifikke lægemidler til behandling af depression (tricykliske antidepressiva) kan potensere virkningen, hvilket kan resultere i udtalt muskulær hypotoni. Derfor kan en sådan interaktion under samtidig administration af baclofen og tricykliske antidepressiva ikke udelukkes.

**Antihypertensiva**

Da samtidig behandling med oralt baclofen og antihypertensiva kan øge blodtryksfaldet yderligere, kan det være nødvendigt at monitorere blodtrykket og justere dosis af det antihypertensive middel i overensstemmelse hermed.

**Levodopa-/dopa-decarboxylasehæmmer**

Samtidig anvendelse af oralt baclofen og levodopa/dopa-decarboxylasehæmmer resulterede i en øget risiko for bivirkninger såsom synshallucinationer, konfusion, hovedpine og kvalme. Forværring af symptomer på parkinsonisme er også indberettet. Der skal derfor udvises forsigtighed, når intratekalt baclofen administreres til patienter, der er i behandling med levodopa-/dopa-decarboxylasehæmmer.

**Morfin**

Kombineret brug af morfin og intratekalt baclofen har været ansvarlig for ét tilfælde af hypotension. At denne kombination i sådanne tilfælde kan forårsage respiratoriske forstyrrelser eller andre CNS-forstyrrelser kan ikke udelukkes. Derfor skal der tages højde for den øgede risiko for disse forstyrrelser under samtidig administration af opiater eller benzodiazepiner.

**Anæstetika**

Samtidig brug af baclofen indgivet intratekalt og generelle anæstetika (f.eks. fentanyl, propofol) kan øge risikoen for hjerteforstyrrelser og kramper. Der skal derfor udvises forsigtighed, når der administreres anæstetika til patienter, der modtager baclofen indgivet intratekalt.

Der er til dags dato ingen oplysninger om samtidig administration af baclofen med andre lægemidler, der indgives intratekalt.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

**Graviditet**

Der er begrænsede data om brug af baclofen hos gravide kvinder. Der kan spores små mængder baclofen i maternelt plasma efter intratekal administration (se pkt. 5.2). Baclofen passerer placentabarrieren og og har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Baclofen bør ikke anvendes ved graviditet, medmindre den forventede fordel for moderen opvejer de mulige risici for barnet.

**Amning**

Baclofen udskilles i modermælken, men klinisk relevante niveauer forventes ikke pga. den lave plasmakoncentration af baclofen hos mødre, der behandles med baclofen indgivet intratekalt. Baclofen "Accord" kan anvendes under amning.

**Fertilitet**

Data fra dyrestudier har vist, at det ikke er sandsynligt, at baclofen givet intratekalt påvirker fertiliteten (se pkt. 5.3). Der er ingen data, der giver anledning til specielle anbefalinger vedrørende kvinder i fertil alder.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner kan påvirkes i væsentlig grad under behandling med baclofen indgivet intratekalt. Indtagelse af alkohol øger denne påvirkning yderligere.

De sløvende virkninger på centralnervesystemet såsom søvnighed og sedering er blevet indberettet om nogle patienter på baclofen indgivet intratekalt. Andre nævnte hændelser omfatter ataksi, hallucinationer, diplopi og abstinenssymptomer.

På grund af disse bivirkninger påvirker Baclofen "Accord" i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, som oplever disse bivirkninger, skal rådes til ikke at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hos patienter, der behandles med baclofen intratekalt, skal evnen til fortsat at føre motorkøretøj eller betjene komplekse maskiner rutinemæssigt evalueres af den behandlende læge.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger er opført efter hyppighed; de hyppigste først, vha. de følgende konventioner: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1 000 til <1/100), sjælden (≥1/10 000 til <1/1 000), meget sjælden (<1/10 000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Hyppighed Organklasse | Meget almindelig (>1/10) | Almindelig (>1/100 til <1/10) | Ikke almindelig (>1/1,000 til <1/100) | Sjælden (>1/10,000 til <1/1,000) | Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden­værende data) |
| Metabolisme og ernæring |  | Nedsat appetit. | Dehydrering. |  |  |
| Psykiske forstyrrelser |  | Depression,konfusion,desorientering,agitation,angst. | Selvmords­tanker, selvmords­forsøg,hallucinationer,paranoia,dysfori,eufori. |  |  |
| Nervesystemet | Somnolens. | Kramper,letargi,dysartri,hovedpine,paræstesi,søvnløshed,sedering,svimmelhed.Kramper og hovedpine forekommer hyppigere hos patienter med cerebral spasticitet. | Ataksi,hypotermi,dysfagi,forringet hukommelse,nystagmus. |  |  |
| Øjne |  | Akkommo-dations-forstyrrelser med sløret syn eller diplopi. |  |  |  |
| Hjerte |  |  | Bradykardi. |  |  |
| Vaskulære sygdomme |  | Ortostatisk hypotension. | Dyb venetrombose,hypertension,rødmen, bleghed. |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Respirations­depression,aspirations­pneumoni,dyspnø,bradypnø. |  |  |  |
| Mave-tarm-kanalen |  | Opkastning,forstoppelse,diarré, kvalme,mundtørhed,øget salivation.Kvalme og opkastning forekommer hyppigere hos patienter med cerebral spasticitet. | Ileus,hypogeusia. |  |  |
| Hud og subkutane væv |  | Urticaria,pruritus. | Alopeci,hyperhidrose. |  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Hypotoni. | Hypertoni,asteni. |  |  | Skoliose. |
| Nyrer og urinveje |  | Urinretention,Urininkontinens.Urinretention forekommer hyppigere hos patienter med cerebral spasticitet. |  |  |  |
| Det reproduktive system og mammae |  | Seksuel dysfunktion. |  |  | Erektil dysfunktion. |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet |  | Perifert ødem, ansigtsødem, smerter, pyreksi, kulderystelser. |  | Livstruende seponerings-symptomer grundet behandlings­svigt |  |

En pålidelig årsagssammenhæng mellem de observerede bivirkninger og administration af baclofen intratekalt er ikke altid mulig, da nogle af de observerede bivirkninger også kunne være symptomer på en underliggende sygdom, der behandles. Særligt hyppigt forekommende bivirkninger som svimmelhed, fortumlethed, somnolens, hovedpine, kvalme, fald i blodtryk samt muskelsvækkelse er sædvanligvis grundet lægemidlet.

Kramper, hovedpine, kvalme, opkastning og urinretention forekommer oftere hos patienter med spasticitet af cerebral årsag end hos patienter med spasticitet af spinal årsag.

Ovariecyster er blevet opdaget vha. palpering hos omkring 5 % patienter med multipel sklerose, der blev behandlet med oral baclofen i op til ét år. I de fleste tilfælde forsvandt disse cyster spontant, mens patienterne fortsatte med at få lægemidlet. Ovariecyster er kendt for at forekomme spontant i samme forhold som hos den normale, kvindelige population.

Bivirkninger relateret til infusionssystemet

Disse kan omfatte inflammatorisk ansamling på spidsen af kateteret, dislokation/buk/ruptur (revnedannelse) af katetret med mulige komplikationer, infektion på implantationsstedet, meningitis, septikæmi, serom og hæmatom i pumpefolden med en mulig risiko for inflammation, pumpefejl og CSV-lækage samt hudperforation efter lang tids brug og overdosering eller underdosering grundet forkert håndtering af udstyret, hvor der i visse tilfælde ikke kan udelukkes en årsagssammenhæng med baclofen (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret komplikationer med det medicinske udstyr, der medførte ændret tilførsel af lægemidlet, hvilket medførte seponeringssymptomer, herunder død (se pkt. 4.4). Der henvises til de medicinske udstyrs specifikationer vedrørende nærmere oplysninger.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Ved de første tegn på overdosering med intratekal indgift af baclofen skal patienten indlægges, hvis denne behandles ambulant.

Patienten skal monitoreres nøje for tegn og symptomer på overdosering i løbet af hele behandlingen, særligt under den indledende testfase og titreringsfase, men også under genoptagelse af baclofen efter en afbrydelse af behandlingen.

Tegn på overdosering kan forekomme pludseligt eller komme snigende.

Overdosering kan for eksempel forekomme som et resultat af utilsigtet indgift af katetrets indhold, mens katetrets åbenhed eller placering undersøges. Andre mulige årsager er fejl i programmeringen, meget hurtige dosisforøgelser, samtidig oral administration af baclofen eller pumpefejl.

En voksen patient viste i ét tilfælde tegn på alvorlig overdosering (koma) efter injektion af en enkelt dosis på 25 mikrogram baclofen indgivet intratekalt.

Symptomer

Udtalt muskelhypotoni, fortumlethed, svimmelhed, somnolens, sedering, kramper, bevidsthedstab, hypotermi, udtalt salivation, kvalme og opkastning.

Respirationsdepression, apnø og koma forekommer ved alvorlig overdosering. Der kan forekomme kramper ved øget dosering eller, mere almindeligt, under restitution efter en overdosering.

Behandling

Der er ikke nogen specifik antidot til behandling af overdosering med baclofen. De følgende trin bør generelt foretages

* Resten af den intratekale opløsning med baclofen skal fjernes fra pumpen så hurtigt som muligt.
* Patienter med respirationsdepression skal om nødvendigt intuberes, indtil baclofen er elimineret.
* Lumbalpunktur bør overvejes i det tidlige stadie af forgiftningen. Hvis det ikke er kontraindiceret, udtrækkes 30 til 40 ml af cerebrospinalvæsken for at reducere koncentrationen af baclofen i denne.
* Støtte af den kardiovaskulære funktion.
* Hvis der opstår kramper, skal diazepam administreres intravenøst med forsigtighed.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Muskler, led og knoglesystemet; muskelrelaksantia, centralt virkende midler; andre centralt virkende midler. ATC-kode: M03BX01

Virkningsmekanisme

Baclofens præcise virkningsmekanisme som muskelrelaksantia og antispastisk lægemiddel er ikke helt forstået. Baclofen hæmmer både den monosynaptiske og polysynaptiske refleksoverførsel i rygmarven ved at stimulere GABAB-receptorerne. Baclofen er en kemisk analog af den hæmmende neurotransmitter gamma-aminobutylsyre (GABA).

Den neuromuskulære transmission påvirkes ikke af baclofen. Baclofen giver en antinociceptiv virkning. I neurologiske sygdomme forbundet med spasmer i skeletmusklerne udtrykker den kliniske virkning af baclofen sig som en gavnlig virkning på muskelkontraktioner og udtalt lindring af smertefulde spasmer, automatisme og klonus. Baclofen forbedrer patientens mobilitet, og gør det nemmere at klare sig uden hjælp og faciliterer fysioterapi. Hos både mennesker og dyr er det blevet påvist, at baclofen har generelle undertrykkende egenskaber på centralnervesystemet, som forårsager sedering, somnolens samt respirations- og kardiovaskulær depression. Baclofen har muligvis også en dosisafhængig hæmmende virkning på erektilfunktion hos mænd.

Intratekal bolus

Virkningen indsætter almindeligvis ½ til 1 time efter en enkelt intratekal bolus. Maksimal spasmolytisk virkning ses omkring 4 timer efter dosering og kan vare mellem 4 og 8 timer. Virkningens indtræden, maksimale respons og varighed kan variere hos individuelle patienter, afhængigt af dosis og symptomernes alvorlighedsgrad.

Kontinuerlig infusion

Intratekalt baclofens antispastiske effekt ses først 6 til 8 timer efter initiering af kontinuerlig infusion.

Maksimal aktivitet ses inden for 24 til 48 timer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Når de farmakokinetiske data vedrørende intratekalt indgivet baclofen skal fortolkes, skal der tages højde for virkningerne af den langsomme CSV-cirkulation.

Absorption

Direkte infusion i det spinale subaraknoidale rum går uden om absorptionsprocesserne og giver adgang til receptorerne i rygmarvens dorsalhorn.

Når baclofen indgives direkte i intratekalrummet, er det muligt at opnå virkningsfulde CNS-koncentrationer, som resulterer i plasmakoncentrationer, der er mindst 100 gange lavere end dem, der forekommer via oral administration.

Fordeling

Efter en enkelt intratekal bolusinjektion/hurtig infusion varierer fordelingsvolumenet, beregnet ud fra koncentrationen i cerebrospinalvæsken, fra 22 ml til 157 ml. Middelværdien på omkring 75 ml svarer ca. til menneskets cerebrospinalvæskevolumen og antyder, at det er heri, at baclofen hovedsageligt bliver fordelt.

Kontinuerlig intratekal infusion af daglige doser på mellem 50 til 1200 mikrogram medfører lumbale steady-state-koncentrationer af baclofen i CSV på 130 til 1240 nanogram/ml inden for 1 til 2 dage.

Under kontinuerlig intratekal infusion af daglige doser på mellem 95 til 190 mikrogram, når steady-state er opnået, opbygges en baclofen-koncentrationsgradient i området mellem 1,8 : 1 og 8,7 : 1 (middelværdi = 4 : 1) mellem den lumbale CSV og den subaraknoide, cisternale CSV. Dette er af klinisk betydning, idet spasticitet i de nedre ekstremiteter kan behandles effektivt med lille virkning på de øvre ekstremiteter og med færre CNS-bivirkninger på grund af lægemidlets virkning på hjernecentrene.

Baclofens plasmakoncentrationer under intratekal infusion af klinisk anvendte doser baclofen er under 5 nanogram/ml (≤10 nanogram/ml hos børn) og er således under de analytiske kvantiteringsgrænser. Under intratekal infusion overskrider plasmakoncentrationer ikke 5 nanogram/ml, hvilket bekræfter, at baclofen kun passerer blod-hjerne-barrieren langsomt.

Elimination

Eliminationshalveringstiden i CSV efter administration af en enkelt intratekal bolusinjektion/hurtig infusion på 50 til 135 mikrogram baclofen, er fra 1 til 5 timer.

Efter såvel en enkelt bolusinjektion som efter kontinuerlig infusion i det spinale subarknoidrum via en implanteret pumpe er middelværdien for CSV-clearance omkring 30 ml/t (hvilket svarer til CSV's fysiologiske omsætningshastighed).

Således bliver mængden af baclofen, der infunderes over 24 timer, næsten helt elimineret med CSV i den samme tidsperiode. Systemisk baclofen elimineres næsten helt i nyrerne i uændret form. En metabolit (beta-(p-chlorophenyl)-gamma-hydroxybutansyre) dannet i mindre mængder i leveren via oxidativ deaminering er inaktiv. Undersøgelser tyder på, at baclofen ikke metaboliseres i CSV. Andre elimineringsmetoder betragtes ikke som signifikante i henhold til oplysningerne, der aktuelt er tilgængelige.

Det er tydeligt fra dyreforsøg, at det aktive stof ophobes i CSV efter administration af høje doser. Det er ikke blevet undersøgt, i hvor høj grad disse resultater er relevante for mennesker, og hvilke konsekvenser der skal forventes.

Ældre (≥65 år)

Der er ingen tilgængelige farmakokinetiske data efter administration af intratekalt baclofen til ældre patienter. Når en enkelt dosis af den orale formulering administreres, tyder data på, at ældre patienter har en langsommere eliminering, men en lignende systemisk eksponering over for baclofen sammenlignet med yngre voksne. Ekstrapolation af disse resultater til multidosisbehandling tyder dog ikke på signifikante farmakokinetiske forskelle mellem yngre voksne og ældre patienter.

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter (8-18 år), som fik kronisk intratekale baclofeninfusioner i dosisintervallet på 77-400 mikrogram/ml, havde plasmakoncentrationer på eller under 11 nanogram/ml.

Nedsat leverfunktion

Der er ingen tilgængelige farmakokinetiske data for patienter med nedsat leverfunktion efter administration af baclofen. Da leveren ikke spiller en signifikant rolle i baclofens fordelingsrum, er det dog usandsynligt, at patienter med nedsat leverfunktion ville have en klinisk relevant ændret farmakokinetik.

Nedsat nyrefunktion

Der er ingen tilgængelige farmakokinetiske data for patienter med nedsat nyrefunktion efter administration af baclofen. Da baclofen hovedsageligt elimineres uforandret gennem nyrerne, kan akkumulation af uændret aktivt stof ikke udelukkes hos patienter med nedsat nyrefunktion.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Lokal tolerance

Der er ikke set tegn på lokalirritation eller inflammation ved histologiske undersøgelser i studier med kontinuerlig intratekal baclofeninfusion til rotter (2 4 uger) og hunde (2 4 måneder).

Efter 3 måneders intratekal infusion hos får blev der observeret en let inflammatorisk ansamling under den histopatologiske undersøgelse, uden at det resulterede i nogen kliniske observationer.

Genotoksicitet og karcinogenicitet

Genotoksicietstest *in vivo* og *in vitro* har ikke vist nogen mutagen virkning.

Et 2-årigt studie med rotter (oral indgift) har vist, at baclofen ikke er karcinogent. Dette studie viste en dosisafhængig øgning i forekomsten af ovariecyster og en mindre udtalt øgning i forekomsten af forstørrede og/eller hæmoragiske binyrer. Den kliniske relevans af disse resultater er ukendt.

Reproduktionstoksicitet

Baclofen havde ingen virkning på fertiliteten hos hunrotter. Mulige virkninger på hanrotters fertilitet er ikke blevet undersøgt. Baclofen er ikke teratogent hos mus, rotter og kaniner i doser på mindst 125 gange den maksimale intratekale mg/kg dosis. Det er blevet påvist, at oralt administreret baclofen øger forekomsten af omfalocele (navlebrok) hos fostre i rotter, der fik ca. 500 gange den maksimale intratekale dosis udtrykt som en mg/kg dosis. Denne abnormitet blev ikke observeret hos mus eller kaniner.

Det er blevet påvist, at oralt baclofen forsinker fostrets vækst (ossifikation af knogler) ved doser, der også forårsagede maternel toksicitet hos rotter og kaniner. Baclofen forårsagede en udvidelse af hvirvelbuen hos rottefostre ved høje intraperitoneale doser.

Det er usandsynligt, at baclofen indgivet intratekalt har bivirkninger på prænatal eller postnatal udvikling baseret på orale studier af rotter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6. Dextrose er vist at være inkompatibelt på grund af en kemisk reaktion med baclofen.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet hætteglas/ampul: 2 år

Efter anbrud/fortynding: Anvendes straks

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ikke særlige opbevaringsforhold.

Opbevaringsforhold efter anbrud/fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Baclofen "Accord" 0,5 mg/ml infusionsvæske, opløsning

20 ml hætteglas af klart glas (type I) med bromobutylgummiprop og grå aluminiumforsegling, der kan vippes af.

Hver pakke indeholder 1 hætteglas.

Baclofen "Accord" 2 mg/ml infusionsvæske, opløsning

5 ml ampul af klart glas (type I).

Hver pakke indeholder 1, 5 eller 10 ampuller.

20 ml hætteglas af klart glas (type I) med bromobutylgummiprop og grå aluminiumforsegling, der kan vippes af.

Hver pakke indeholder 1 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Hvis der kræves alternative baclofenkoncentrationer, kan Baclofen "Accord" fortyndes under aseptiske forhold med sterilt natriumchlorid til injektionsvæsker uden konserveringsmidler. Ampullerne/hætteglassene må ikke blandes med andre opløsninger til injektion eller infusion (dextrose har vist sig at være inkompatibelt på grund af en kemisk reaktion med baclofen).

Kompatibiliteten af Baclofen "Accord" med infusionspumpens komponenter (herunder baclofens kemiske stabilitet i reservoiret) og tilstedeværelsen af et bakterielt inlinefilter skal bekræftes hos fremstilleren af pumpen før anvendelse.

Hver ampul/hvert hætteglas er kun til éngangsbrug, og eventuelt ubrugt opløsning skal bortskaffes.

Opløsningen skal være klar, farveløs og uden partikler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

0,5 mg/ml: 68295

2 mg/ml: 68296

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

9. september 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-