

3. december 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Baclofen "Sintetica", injektionsvæske, opløsning**

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

30708

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Baclofen "Sintetica"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml injektionsvæske indeholder 0,05 mg (50 mikrogram) baclofen, 3,5 mg natrium.

1 ampul indeholder 0,05 mg (50 mikrogram) baclofen, 3,5 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Klar og farveløs opløsning i ampuller.

Opløsningens pH-værdi er mellem 5,5 og 6,8.

Opløsningens osmolaritet er mellem 270 og 300 mOsm/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Baclofen "Sintetica" er indiceret til patienter med alvorlig, kronisk spasticitet som resultat af traume, multipel sklerose eller andre rygmarvslidelser og som ikke reagerer på oral baclofen eller andre orale antispatiske midler og/eller patienter, som oplever uacceptable bivirkninger ved effektive orale doser.

Baclofen "Sintetica" er effektiv hos voksne patienter med alvorlig, kronisk spasticitet af cerebral oprindelse, f.eks. pga. cerebral parese, hjernetraume eller cerebrovaskulær skade; dog er den kliniske erfaring begrænset.

Pædiatrisk population

Baclofen "Sintetica" er indiceret hos patienter i alderen fra 4 til <18 år med alvorlig kronisk spasticitet af cerebral oprindelse eller af spinal oprindelse (forbundet med skade, multipel sklerose eller andre rygmarvslidelser) og som ikke responderer på antispastiske midler givet oralt (inklusive oralt baclofen) og/eller patienter, som oplever uacceptable bivirkninger ved effektive orale doser.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Baclofen "Sintetica" er tiltænkt administration som enkelte bolus testdoser (via spinalkateter eller lumbalpunktur) og, for kronisk anvendelse, i implanterbare pumper velegnede til kontinuerlig administration af Baclofen "Sintetica" ind i det intratekale rum (EU-certificerede pumper). For at etablere et optimalt doseringsregime, er det nødvendigt, at hver patient gennemgår en initial screeningsfase med en intratekal bolusinjektion efterfulgt af en meget omhyggelig individuel dosistitrering før vedligeholdelsesbehandling påbegyndes. Intratekal administration af Baclofen via et implanteret administrationssystem bør kun foretages af læger der har nødvendig kendskab og erfaring herom. Specifikke instruktioner for implantering, programmering og/eller genopfyldning af den implanterbare pumpe gives af pumpeproducenten og skal følges nøje.

Virkningen af Baclofen "Sintetica" er blevet demonstreret i kontrollerede, randomiserede forsøg med en EU-certificeret pumpe. Dette er et implanterbart administrationssystem: en genopfyldelig beholder indopereres under huden, oftest i bugvæggen. Systemet er forbundet til et intratekalt kateter, der løber subkutant til subaraknoidealrummet.

Dosering

*Testfasen*

Før administration af baclofen som en kontinuerlig intratekal infusion, skal patienter udvise positiv respons på en intratekal testdosis i en indledende testfase. Normalt vil en bolus testdosis administreres via lumbalpunktur eller et intratekalt kateter for at fremkalde en respons. Patienter bør være fri for infektioner før screening, da tilstedeværelsen af systemisk infektion kan forhindre en nøjagtig evaluering af respons. Startdosis er almindeligvis 25 eller 50 mikrogram, og dosis øges normalt trinvist med 25 mikrogram i intervaller af mindst 24 timer indtil der opnås et respons, der varer ca. 4-8 timer. Dosis skal injiceres over mindst et minut vha. barbotage.

Til denne testfase er ampuller med lav dosis (0,05 mg/ml, svarende til 50 mikrogram/ml) tilgængelige.

Udstyr til genoplivning skal være tilgængeligt under injektionen af den første dosis.

Patienter anses som værende positive respondenter, hvis de udviser signifikant reduceret muskeltonus og/eller frekvens og/eller sværhedsgrad af spasmer.

Der er stor variabilitet i følsomheden over for intratekal baclofen. Symptomer på alvorlig overdosering (koma) er set hos en voksen patient efter indgift af en testdosis på 25 mikrogram.

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

Overvågning af respiratorisk funktion og hjertefunktion er essentielt i denne fase, især hos patienter med kardiopulmonære lidelser og svækket vejrtrækningsmuskulatur eller patienter, der er i behandling med opiater eller præparater af benzodiazepin-typen, og derfor har højere risiko for respirationssuppression.

*Titreringsfasen*

Når patientens respons på Baclofen "Sintetica" er konstateret positiv vha. testdoseringer, kan intratekal infusion med et passende administrationssystem introduceres. Infektioner kan øge risikoen for kirurgiske komplikationer og komplicere forsøg på at justere dosis.

Efter implantation bør den totale daglige dosis fastlægges ved at fordoble den dosis, der gav en positiv effekt i testfasen og administrere den over en 24-timers periode, undtagen i tilfælde hvor effekten af bolusdosis opretholdes i mere end 12 timer. I sidste tilfælde bør den indledende dagsdosis være tæt på testfasedosis og bør administreres over en 24-timers periode. Dosis må ikke øges i løbet af de første 24 timer. Efter de første 24 timer kan dosis justeres gradvist på daglig basis for at opnå den ønskede effekt. For at undgå overdosis, må dosisøgningerne ikke overstige 10 - 30%. Patienter med spasticitet af cerebral årsag: Efter de første 24 timer kan dosis justeres gradvist på daglig basis for at opnå den ønskede effekt. For at undgå overdosis, må dosisøgningerne ikke overstige 5 - 15%.

Hvis en programmerbar pumpe anvendes, bør doseringen kun øges én gang i en 24-timers periode. For ikke-programmerbare pumper fastgjort til et 76 cm kateter og med en administrationshastighed på 1 ml/dag anbefales det, kun at evaluere patientens respons hver 48. time. Hvis den daglige dosis er blevet signifikant øget uden en observeret klinisk effekt, bør pumpens funktion og kateterets permeabilitet undersøges.

Der er kun begrænset erfaring med doser over 1.000 mikrogram/dag.

I løbet af testfasen efter implantering, såvel som i titreringsfasen, bør patienterne følges nøje i en institution hvor alt det nødvendige personale og udstyr er tilgængeligt. Genoplivningsudstyr skal være umiddelbart tilgængeligt i tilfælde af reaktioner, der kan true vitale livsfunktioner, eller i tilfælde af meget alvorlige utilsigtede effekter. For at minimere risici i den perioperative fase, bør pumpen kun indopereres i centre med erfarent personale.

*Vedligeholdelsesbehandling*

Det kliniske mål med behandlingen er at opretholde en så normal muskeltonus som muligt og at minimere frekvensen og sværhedsgraden af spasmerne uden at inducere uacceptable bivirkninger. Den laveste dosis, som giver et tilfredsstillende respons, bør anvendes. På grund af faldende respons på behandling eller sygdomsprogression har patienter i kronisk behandling behov for gradvist stigende doser for at opretholde en langvarig respons. I størstedelen af tilfældene stabiliseres dosis efter behandling i 1,5 til 2 år. Bibeholdelsen af nogen spasticitet er ønskeligt for at undgå en følelse af "paralyse" hos patienten. I tillæg kan en vis grad af muskeltonus samt lejlighedsvise kramper bidrage til at understøtte kredsløbsfunktionen og muligvis forebygge dannelsen af dyb venetrombose.

For at opretholde tilstrækkelig symptomkontrol kan den daglige dosis øges gradvist med 10-30% ,idet pumpeflowet og/eller koncentrationen af Baclofen "Sintetica" i beholderen justeres.,

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

Hvis en væsentlig dosisøgning pludselig skulle vise sig at være nødvendig, kan det være et tegn på komplikationer relateret til kateteret (knæk eller løsrivelse) eller fejl hos pumpen.

For langsigtet vedligeholdelsesbehandling via kontinuerlig infusion er en intratekal baclofendosis mellem 10 og 1.200 mikrogram/dag. Hos de fleste patienter opnås en tilfredsstillende virkning med en dosis på 300-800 mikrogram/dag.

Omkring 5% af patienter, der modtager langsigtet behandling, bliver refraktære over for dosisøgning. Dette kan skyldes terapisvigt. Der foreligger ikke tilstrækkelig erfaring til at kunne komme med anbefalinger omkring håndtering af terapisvigt. Imidlertid er dette fænomen af og til blevet behandlet i hospitalsregi med en "medicinferie", som består af en gradvis nedtrapning af baclofen intratekal over en 2-4 ugers periode og tilhørende skift til andre behandlinger for spasticitet (f.eks. intratekal morfinsulfat uden konserverings­middel). Efter dette kan følsomheden over baclofen være genetableret og behandling kan genoptages ved den initiale dosis brugt ved kontinuerlig infusion efterfulgt af en titreringsfase for at undgå overdosering.

Forsigtighed bør udvises ved skift fra Baclofen "Sintetica" til morfin og vice versa (se "Interaktioner").

Klinisk overvågning med jævne mellemrum er nødvendig for at evaluere patientens dosisbehov, for at kontrollere at administrationssystemet virker som det skal og for at holde øje med uønskede virkninger eller tilstedeværelsen af infektion.

*Seponering*

Undtagen i nødstilfælde associeret med overdosis bør behandlingen nedtrappes gradvist med successive reduktioner i dosis. Baclofen "Sintetica" bør ikke seponeres pludseligt (se "Særlige advarsler og forsigtighedsregler").

*Administration: særlige specifikationer*

Der findes ampuller med 10 mg/5 ml, 40 mg/20 ml og 10 mg/20 ml Baclofen "Sintetica" særligt udviklet til infusionspumper.

Den endelige koncentration der vælges, afhænger af den nødvendige totale daglige dosis samt pumpens minimale infusionsrate. Der henvises til producentens manual, som indeholder alle specifikke anbefalinger.

Administration

I de fleste tilfælde administreres Baclofen "Sintetica" som en vedvarende infusion straks efter implantering. Når patienten er stabiliseret i forhold til daglig dosis og funktionelle aspekter, kan man, hvis pumpen tillader det, skifte til en mere kompleks administration, som muliggør optimal kontrol af spasticitet på forskellige tidspunkter af døgnet. For eksempel kan patienter, der har en øget forekomst af natlige spasmer, have behov for en 20% øgning i infusionshastighed. En ændring i infusionsraten skal programmeres to timer før den kliniske effekt ønskes opnået.

Hver ampul er udelukkende til engangsbrug. Må ikke steriliseres igen.

Lægemidlet skal inspiceres visuelt før brug. Kun klare opløsninger stort set fri for partikler må anvendes.

*Instruktioner vedrørende brug*

Baclofen "Sintetica" er beregnet til intratekal injektion og vedvarende infusioner, og skal administreres i henhold til de til infusionssystemet medfølgende instruktioner

***For instruktioner vedrørende rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.***

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Testfase

Den initiale lumbalpunktur testdosis for patienter i alderen fra 4 til <18 år bør være 25-50 mikrogram/dag baseret på alder og barnets størrelse. Patienter som ikke oplever en virkning kan få øget deres dosis hver 24. time med 25 mikrogram/dag. Maksimal screeningdosis bør ikke overstige 100 mikrogram/dag hos pædiatriske patienter. Der skal træffes de samme sikkerhedsforanstaltninger for voksne og børn, se underafsnittet om testfase ovenfor.

Titreringsfase  
Anbefalingerne er de samme for voksne og børn, se underafsnittet om titreringsfase ovenfor.

Vedligeholdelsesbehandling

Hos børn i alderen 4 til <18 år med spasticitet af cerebral og spinal oprindelse ligger den initiale vedligeholdelsesdosis for langsigtet vedvarende infusion af Baclofen "Sintetica" i området 25-200 mikrogram/dag (mediandosis: 100 mikrogram/dag). Den totale daglige dosis har tendens til at øges over det første års behandling, og derfor er justering af vedlige­holdelsesdosis nødvendig baseret på den individuelle patients kliniske respons. Der er ringe erfaring med doser større end 1.000 mikrogram daglig.

Sikkerheden og effekten af Baclofen "Sintetica" for behandlingen af svær spasticitet af cerebral eller spinal oprindelse hos børn under 4 år er ikke etableret (se også afsnit 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke udført studier med Baclofen "Sintetica" hos patienter med nedsat nyrefunktion. Baclofen udskilles primært uændret af nyrerne, og bør derfor gives med særlig omtanke og forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion*

Der er ikke udført studier med Baclofen "Sintetica" hos patienter med nedsat leverfunktion. Dosisjustering er ikke anbefalet, da leveren ikke spiller nogen signifikant rolle i metabolismen af baclofen efter intratekal administration af Baclofen "Sintetica". Det forventes derfor ikke, at nedsat leverfunktion har nogen indvirkning på den systemiske eksponering af lægemidlet.

*Ældre patienter*

Adskillige patienter over 65 år er blevet behandlet med Baclofen "Sintetica" i kliniske studier uden, at der er observeret øget risiko sammenlignet med yngre patienter. Problemer specifikke for denne aldersgruppe forventes ikke, da doser titreres individuelt.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Farmakologisk resistent epilepsi.

Lægemidlet må ikke indgives på andre måder end intratekalt.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Medicinsk håndtering*

Pumpen bør kun implanteres efter nøje evaluering af patientens respons på baclofen intratekal bolusinjektioner og/eller dosistitrering. Givet de risici der er forbundet med den indledende indgivelse og dosistitrering af baclofen intratekal (generel depression af CNS-funktioner, kardiovaskulær kollaps og/eller respiratorisk depression), må disse skridt kun udføres under lægelig overvågning i et center med det nødvendige udstyr, samt i overensstemmelse med de direktiver, der er givet i afsnittet "Dosering og indgivelses­måde". Genoplivningsudstyr skal være umiddelbart tilgængeligt i tilfælde af overdosissymptomer, der kan true vitale livsfunktioner. Læger skal være tilstrækkeligt erfarne med kronisk behandling med intratekale infusioner.

*Patientovervågning*

Patienten skal overvåges nøje efter indoperation af pumpen, især i startfasen af pumpens brug og hver gang infusionshastigheden og/eller koncentrationen af baclofen i beholderen justeres, indtil patientens reaktion på infusionen er acceptabel og stabil inden for rimelighedens grænser.

Det er essentielt, at de risici, der er forbundet med en sådan behandlingsmetode, er nøje kendt af patienten, de ansvarshavende læger og alle plejepersoner. Alle personer, der tager del i patientens behandling eller pleje, skal være nøje informeret om symptomerne på over- og underdosering, procedurer i tilfælde af forgiftningstilstande, såvel som foranstaltninger, der skal være til stede i hjemmet i forhold til pumpen og indføringsstedet.

Hos patienter med spasticitet som skyldes hovedskader, er det anbefalet at vente til spasticitetssymptomerne er stabile (dvs. mindst 1 år efter skaden) inden man fortsætter med langtidsbehandling med intratekal baclofen.

*Testfasen*

Nøje overvågning af respiratoriske og kardiovaskulære funktioner er essentielt under den indledende testfase, især hvis der er samtidig tilstedeværelse af kardiopulmonære lidelser eller svækkelse af åndedrætsmuskulaturen, såvel som hos patienter der modtager medicin af benzodiazepin- eller opiattypen, da der er øget risiko for respiratorisk depression i disse tilfælde.

Enhver infektion må udelukkes før testfasen med Baclofen "Sintetica", da tilstedeværelsen af systemisk infektion kan sløre evalueringen af patientens respons på indgivelsen af Baclofen "Sintetica".

*Inflammatorisk ansamling ved spidsen af det implanterede kateter:* Der er blevet rapporteret tilfælde af inflammatorisk ansamling ved spidsen af det implanterede kateter, som kan føre til alvorlige neurologiske udfald, herunder lammelse. Selvom disse har været rapporteret ved brug af Baclofen "Sintetica", er de ikke blevet verificeret gennem kontrast-MRI eller histopatologi. De mest almindelige symptomer associeret med inflammatorisk ansamling er: 1) Nedsat terapeutisk respons (forværret spasticitet, tilbagefald af tidligere velkontrolleret spasticitet, abstinenssymptomer, nedsat respons på stigende doser, eller hyppige eller store dosisstigninger), 2) smerter, 3) neurologisk defekter/dysfunktion. Klinikere bør omhyggeligt overvåge patienter i intraspinal behandling for nye neurologiske tegn eller symptomer. Klinikere bør benytte deres medicinske dømmekraft i forhold til den mest hensigtsmæssige overvågning i forhold til deres patienters særlige medicinske behov, med henblik på at identificere prodromale tegn og symptomer på inflammatorisk ansamling, specielt hvis der anvendes apoteksblandede lægemidler eller blandinger, som 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*

Patienten skal være infektionsfri før pumpen implanteres, da infektioner øger risikoen for postoperative komplikationer. Derudover kan en systemisk infektion komplicere dosisjusteringen. Lokal infektion eller fejlplacering af kateteret kan også medføre afbrydelser i tilførslen af lægemidlet, hvilket kan føre til akut Baclofen "Sintetica" seponering, med tilhørende symptomer (se "Afbrydelse af behandling").

*Påfyldning af beholderen*

Dette skal udføres af uddannet og fuldt kvalificeret personale, i henhold til producentens instruktioner. Intervallerne mellem påfyldninger skal nøje udregnes for at undgå udtømning af beholderen, hvilket vil lede til tilbagefald af spasticitet eller potentielt livstruende symptomer på Baclofen "Sintetica" seponering (se "Afbrydelse af behandling"). Påfyldning skal ske under strengt aseptiske forhold for at undgå mikrobiel kontamination eller alvorlige CNS-infektioner. Der bør være en observationsperiode, tilpasset den kliniske situation, efter hver påfyldning eller håndtering af beholderen.

**Ekstrem forsigtighed er påkrævet ved påfyldning af en indopereret pumpe udstyret med en port med direkte adgang til det intratekale kateter, da injektion direkte ind i kateteret kan føre til overdosering, der kan true vitale funktioner.**

Dosisjustering: yderligere kommentarer.

Baclofen "Sintetica" skal bruges med forsigtighed, da det kan være ønskeligt at bibeholde en vis grad af spasticitet, f.eks. hvis dette er nødvendigt for at holde sig oprejst og holde balancen ved gang, og derved undgå faldulykker, eller når som helst spasticitet bidrager til funktionsopretholdelse. Det kan være vigtigt at bibeholde en vis grad af muskeltonicitet og tolerere periodiske spasmer for at facilitere kredsløbsfunktionen og modvirke mulig dannelse af dybe venetromboser.

Hvis det på nogen måde er muligt, bør behandling med orale spasmolytika ophøre, og gerne før behandling med Baclofen "Sintetica" startes, for at undgå potentiel overdosis eller uønskede interaktioner. Dette bør ske under nøje medicinsk overvågning. Imidlertid bør alle bratte reduktioner eller seponeringer af den samtidige spasmolytiske behandling undgås under kronisk behandling med Baclofen "Sintetica".

*Forholdsregler hos særlige populationer*

Hos patienter med nedsat CSF cirkulation pga f.eks. blokering affødt af inflammation eller traume, kan det forsinkede gennemløb af Baclofen "Sintetica" nedsætte den antispastiske effekt og øge forekomsten af bivirkninger.

Patienter med *psykotiske lidelser, skizofreni, konfusion* eller *Parkinsons sygdom* bør behandles med Baclofen "Sintetica" med forsigtighed og skal underlægges nøje overvågning i alle tilfælde, hvor forværring af de nævnte tilstande har været observeret efter oral baclofenbehandling.

Medicinsk behandling med Baclofen "Sintetica” skal ledsages af tæt overvågning af patienter med yderligere risikofaktorer for selvmord. Patienterne (og deres plejepersoner) skal informeres om behovet for overvågning for klinisk forværring, selvmordsadfærd eller -tanker eller usædvanlige ændringer i adfærd og skal anmodes om straks at søge læge, hvis disse symptomer viser sig (se pkt. 4.8).

Patienter med *epilepsi* bør især overvåges, da anfald af og til kan forekomme i tilfælde af overdosis eller seponering af behandlingen, og endda også under vedligeholdelsesbehandling ved terapeutiske doser af Baclofen "Sintetica".

Baclofen "Sintetica" skal bruges med forsigtighed i patienter, der tidligere har været ramt af *autonomisk dysrefleksi.* Nociceptiv stimulering eller brat seponering af Baclofen "Sintetica" kan udløse sådanne episoder.

Samme forsigtighed skal udvises ved tilstedeværelsen af *cerebrovaskulær eller respiratorisk insufficiens,* da baclofen kan forværre sådanne tilstande.

Det er usandsynligt, at Baclofen "Sintetica" har nogen effekt på *underliggende, non-CNS-relaterede sygdomme*, da systemisk biotilgængelighed af produktet efter intratekal administration er betydeligt mindre end efter oral administration.

På baggrund af observationer under behandling med baclofen via den orale indgivelsesvej bør der udvises forsigtighed i følgende tilfælde: tidligere forekomst af sår på tolvfingertarmen, præeksisterende sfinkter-hypertoni og nedsat nyrefunktion. Der er med oral baclofen registreret sjældne tilfælde af forhøjet SGOT (AST), alkalisk fosfatase og blodsukker.

*Forholdsregler hos pædiatriske populationer*

Børn skal have en tilstrækkelig kropsvægt for at kunne modtage implanterbar pumpe til vedvarende infusion. Anvendelse af intratekal baclofen hos den pædiatriske population må kun udskrives af medicinske specialister med den nødvendige viden og erfaring. Det er meget begrænsede kliniske data vedrørende sikkerheden og virkningen af baclofen injektions- og infusionsvæske hos børn under 4 år.

Transkutan kateterindføring under indoperering af pumpen og tilstedeværelsen af et PEG-rør øger forekomsten af infektioner hos børn

*Nedsat nyrefunktion*

Der er observeret alvorlige uønskede neurologiske virkninger efter oral administration af baclofen til patienter med nedsat nyrefunktion. Der skal derfor udvises stor forsigtighed ved administration af Baclofen "Sintetica” til patienter med nedsat nyrefunktion. Det kan være nødvendigt at reducere dosis for at tage højde for den kliniske tilstand eller niveauet for nedsat renal clearance.

*Ældre patienter*

Adskillige patienter over 65 år har været behandlet med baclofen intratekal i kliniske studier uden specifikke problemer. Ældre patienter har højere sandsynlighed for at opleve uønskede virkninger af oral baclofen i titreringsfasen, og dette kan også gælde for Baclofen "Sintetica". Da optimal dosistitrering fortages på individuel basis, er det imidlertid usandsynligt at behandlingen af ældre patienter vil lede til specifikke problemer.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. ml, det vil sige det er stort set natriumfrit.

*Afbrydelse af behandling*

Pludselig seponering af behandlingen med baclofen, uanset årsag, og manifesteret ved øget spasticitet, pruritus, paræstesier og hypotension, har medført følgevirkninger, der inkluderer hyperaktiv tilstand med hurtige, ukontrollerede spasmer, hypertermi og symptomer svarende til neuroleptisk malignt syndrom (NMS), f.eks. ændret mentalstatus og muskelstivhed. I sjældne tilfælde har dette udviklet sig til kramper/status epilepticus, rhabdomyolyse, koagulopati, multipelt organsvigt og død. Alle patienter i behandling med baclofen injektions- og infusionsvæske har potentielt risiko for bivirkninger ved seponering. Visse kliniske karakteristika associeret med seponering af intratekal baclofen kan ligne autonom dysrefleksi, infektion (sepsis), malign hypertermi, malignt neuroleptikasyndrom (NMS) eller andre tilstande associeret med en hypermetabolisk tilstand eller udbredt rhabdomyolyse.

Patienter og deres omsorgspersoner skal informeres om vigtigheden af, at overholde planlagte genopfyldningsbesøg, og bør uddannes i tegn og symptomer på afbrudt baclofenbehandling, særligt de, der ses ved tidligt seponeringssyndrom (f.eks. priopisme).

I de fleste tilfælde vil seponeringssymptomer vise sig inden for et par timer efter afbrudt intratekal baclofenbehandling. Almindelige årsager til pludseligt afbrudt intratekal behandling med baclofen inkluderer fejl i kateterets funktion (særligt afbrydelse af forbindelse), meget lavt volumen i pumpebeholderen og slutning på batterilevetiden. I nogle tilfælde kan en menneskelig fejl ligge til grund for fejlen eller have medvirket til den. Forebyggelse af pludselig afbrydelse af intratekal indgift af baclofen kræver stor omhyggelighed med hensyn til programmering og monitorering af infusionssystemet, genopfyldningsskemaer og –procedurer samt pumpealarmer.

Foreslået behandling af pludselig afbrudt behandlingen med Baclofen "Sintetica" er genoptagelse af behandlingen ved eller tæt på den dosis som anvendtes inden behandlingen blev afbrudt. Hvis genoptagelse af intratekal indgift bliver forsinket, kan behandling med stoffer, der stimulerer GABA-receptorerne såsom oral eller enteral baclofen, eller orale, enterale eller intravenøse benzodiazepiner muligvis forhindre potentielle fatale følger. Man bør ikke regne med, at oral eller enteral baclofen alene kan standse progressionen af symptomerne på bortfald af intratekal baclofen.

*Det er ekstremt vigtigt at nøje følge producentens instruktioner for implantering og programmering af pumpen samt genopfyldning af beholderen.*

**Skoliose**

Frembruddet af skoliose eller forværring af en allerede eksisterende skoliose er blevet rapporteret hos patienter, der blev behandlet med Baclofen "Sintetica". Tegn på skoliose bør overvåges under behandlingen med Baclofen "Sintetica".

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

Samtidig brug af oral baclofen og levodopa / DDC-hæmmer medførte en øget risiko for bivirkninger som f.eks. synshallucinationer, forvirring, hovedpine og kvalme. Der er også rapporteret om forværring af symptomer på parkinsonisme. Der skal således udvises forsigtighed ved administration af Baclofen "Sintetica” til patienter, som behandles med levodopa / DDC-hæmmer.

Den tilgængelige erfaring er ikke tilstrækkelig systematisk til at forudsige hvad de specifikke interaktioner mellem Baclofen "Sintetica" og andre lægemidler vil være.

Hvis det på nogen måde er muligt, bør behandling med orale spasmolytika ophøre, og gerne før behandling med Baclofen "Sintetica" startes, for at undgå potentiel overdosis eller uønskede interaktioner. Dette bør ske under nøje medicinsk overvågning.

Imidlertid bør alle bratte reduktioner eller seponeringer af den samtidige spasmolytiske behandling undgås under kronisk behandling med Baclofen "Sintetica".

Kombinationen af morfin og baclofen har resulteret i hypotension hos en patient. Potentialet for dyspnø og andre CNS-symptomer kan ikke udelukkes ved samtidig brug af anden medicin.

Samtidig administration af andre lægemidler via den intratekale rute er kun testet i begrænset omfang og der vides kun lidt om sikkerheden af sådan kombinationsbehandling.

Den CNS-depressive effekt af alkohol og andre stoffer der er virksomme på dette niveau kan potentielt forstærke effekten af Baclofen "Sintetica".

Samtidig behandling med oral baclofen og tricykliske antidepressiva kan potentielt forstærke effekten af baclofen og inducere udtalt muskelhypotoni. Det anbefales, at udvise forsigtighed ved brug af Baclofen "Sintetica" i denne type kombinationer.

Samtidig brug af oral baclofen og antihypertensiva kan føre til et fald i blodtrykket, så det anbefales at overvåge blodtrykket og justere dosis af antihypertensiva om nødvendigt.

Samtidig brug af intratekal baclofen og bedøvelsesmidler (f.eks. fentanyl, propofol) kan øge risikoen for hjerteforstyrrelser og anfald. Derfor bør forsigtighed udvises når bedøvelsesmidler gives til patienter i behandling med Baclofen "Sintetica".

**4.6 Graviditet og amning**

**Graviditet**

Der forefindes ikke nogen tilstrækkeligt kontrollerede forsøg hos gravide kvinder. Baclofen passerer placenta. Baclofen "Sintetica" må ikke bruges under graviditet, med mindre de potentielle fordele opvejer de potentielle risici for fosteret. Dyrestudier har påvist teratogen effekt af oral baclofen (se pkt. 5.3).

**Amning**

Det vides ikke om målbare niveauer af Baclofen kan findes i modermælken hos ammende kvinder i behandling med Baclofen "Sintetica". Ved terapeutiske orale doser overføres det aktive stof til modermælken, men i så små mængder, at barnet sandsynligvis ikke vil opleve nogen uønskede virkninger.

**Fertilitet**

Ovariecyster er fundet ved palpation hos ca. 4% af patienter med multipel sklerose, som blev behandlet med oral baclofen i op til et år. I de fleste tilfælde forsvandt cysterne spontant mens patienterne fortsatte med behandlingen. Ovariecyster er kendt for at forekomme spontant hos en proportion af den normale kvindelige befolkning.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Mærkning.

Der er rapporteret om CNS-nedsættende virkninger som f.eks. somnolens og sedation hos nogle patienter, som fik intratekal baclofen. Andre anførte hændelser omfatter ataksi, hallucinationer, diplopi og abstinenssymptomer. Patienter med disse bivirkninger skal informeres om, at de ikke må køre bil eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

I mange tilfælde kan en årsagssammenhæng mellem de observerede effekter og behandling med baclofen ikke fastslås, da mange af de rapporterede bivirkninger også kan associeres med den underliggende sygdom. Ikke desto mindre, synes nogle ofte indrapporterede reaktioner (døsighed, svimmelhed, hovedpine, kvalme, hypotension, hypotoni) at være relaterede til lægemidlet. Disse bivirkninger er for det meste forbigående og forekommer primært i testfasen eller når der ændres i stofkoncentrationen.

*Tabel 1.*

Bivirkninger er anført i henhold til systemorganklasser i MedDRA.

Bivirkningerne er opstillet efter systemklasse og frekvens, og inden for hver frekvensgruppering er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed i henhold til følgende konvention: Meget almindelig (≥1/10), Almindelig (≥1/100 til <1/10), Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), Sjælden (≥1/10000 til <1/1.000), Meget sjælden (<1/10000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |
| --- | --- |
| **Metabolisme og ernæring** | |
| Ikke almindelig | Dehydrering |
| **Psykiske forstyrrelser** | |
| Almindelig | Depression, uro, ophidselse. |
| Ikke almindelig | Selvmordsforsøg (se pkt. 4.4), selvmordstanker, hallucinationer, paranoia, eufori. |
| Ikke kendt | Dysfori |
| **Nervesystemet** | |
| Meget almindelig | Døsighed (særligt i testfasen) |
| Almindelig | Krampeanfald, sedation, svimmelhed/en følelse af næsten at besvime, epileptiske anfald (især som følge af pludselig seponering), hovedpine, paræstesi, dysartri, sløvhed, søvnbesvær, konfusion/desorientering. |
| Ikke almindelig | Ataksi, hukommelsesbesvær, nystagmus |
| Krampeanfald og hovedpine forekommer oftere hos patienter med spasticitet af cerebral årsag end hos patienter med spasticitet af spinal årsag | |
| **Øjne** | |
| Almindelig | Diplopi, sløret syn, synsforstyrrelser. |
| **Hjerte** | |
| Ikke almindelig | Bradykardi |
| **Vaskulære sygdomme** | |
| Almindelig | Hypotension |
| Ikke almindelig | Hypertension, dyb venetrombose, rødmen, bleghed. |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | |
| Almindelig | Respirationsdepression, pneumoni, dyspnø. |
| Ikke kendt | Bradypnø |
| **Mave-tarm-kanalen** | |
| Almindelig | Kvalme/opkast, forstoppelse, mundtørhed, diarré, nedsat appetit, øget spytsekretion. |
| Ikke almindelig | Ileus, dysfagi, hypogeusi. |
| Kvalme og opkast forekommer oftere hos patienter med spasticitet af cerebral årsag end hos patienter med spasticitet af spinal årsag | |
| **Hud og subkutane væv** | |
| Almindelig | Nældefeber, kløe, perifært ødem eller ødem i ansigtet. |
| Ikke almindelig | Hårtab, øget svedtendens. |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | |
| Meget almindelig | Muskulær hypotoni (særligt i testfasen - forbigående effekter). |
| Almindelig | Muskulær hypotoni |
| Ikke kendt | Skoliose (se pkt. 4.4) |
| **Nyrer og urinveje** | |
| Almindelig | Urininkontinens, vandladningsstop |
| Urinretention forekommer oftere hos patienter med spasticitet af cerebral årsag end hos patienter med spasticitet af spinal årsag | |
| **Det reproduktive system og mammae** | |
| Almindelig | Seksuel dysfunktion (Baclofen "Sintetica" kan kompromittere erektion og ejakulation. Denne effekt er oftest reversibel efter seponering af Baclofen "Sintetica") |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | |
| Almindelig | Asteni, pyrexi, smerter, kulderystelser |
| Ikke almindelig | Hypotermi. |
| Sjældne | Potentielt livstruende seponeringssymptomer, der er resultatet af pludselig afbrydelse af behandling (se "Afbrydelse af behandling"). |

Uønskede virkninger pga. administrationssystemet (f.eks. inflammatorisk ansamling ved spidsen af det implanterede kateter, løsrivelse af kateter, lokal infektion, meningitis, overdosis pga. ukorrekt manipulation af systemet) nævnes ikke her.

I et screeningsforsøg øgede tilstedeværelsen af et PEG-rør forekomsten af dybe infektioner hos børn.

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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Patienten skal overvåges nøje for symptomer på overdosering gennem hele behandlingsforløbet, særligt i løbet af testfasen og titreringsfasen, men også når behandling med Baclofen "Sintetica" genoptages efter en kort afbrydelse.

Tegn på overdosering kan udvikle sig brat eller komme snigende.

*Symptomer på overdosering:* Udtalt muskelhypotoni, døsighed, følelse af at man er ved at besvime, svimmelhed, sedering, krampeanfald, bevidsthedstab, hypotermi, øget spytsekretion, hypotermi, kvalme og opkastning.

Respirationsdepression, apnø og koma kan forekomme i tilfælde af en stor overdosis.

Alvorlig overdosering kan f.eks. forekomme i tilfælde af, at kateterets indhold ved en fejl passerer ind i det intratekale rum under efterprøvning af kateterets permeabilitet/position. Fejl i programmering, overdrevne dosisøgninger og samtidig behandling med oral baclofen er andre mulige grunde til overdosering. Eventuel dysfunktion af pumpen skal også undersøges.

*Behandling*

Der findes ingen specifik modgift til overdosering med Baclofen "Sintetica". Følgende tiltag iværksættes som regel:

1. Tilbageværende baclofen tømmes ud af pumpen så hurtigt som muligt.
2. Om nødvendigt intuberes patienter med respirationsdepression indtil lægemidlet er elimineret.

Nogle rapporter tyder på, at physostigmin kan modvirke effekterne på centralnerve­systemet, særligt døsighed og respirationsdepression.

Imidlertid må forsigtighed udvises når physostigmin indgives intravenøst, da det kan udløse epileptiske anfald, bradykardi og forstyrrelser i hjertets ledning. En test med 1-2 mg physostigmin intravenøst over et tidsrum på 5-10 minutter kan forsøges, hvor patienterne nøje overvåges. Gentagne doser af 1 mg kan gives i intervaller af 30-60 minutter, så tilstrækkelig ventilation og agtpågivenhed kan opretholdes hvis patienten reagerer positivt.

Physostigmin kan være ineffektivt i tilfælde af massiv overdosis, og patienten må muligvis lægges i kunstig ventilation.

Med mindre lumbarpunktur er kontraindikeret, er det en mulighed at udtage 30-40 ml cerebrospinalvæske i et tidligt stadie af forgiftningen for at nedbringe koncentrationen af baclofen i cerebrospinalvæsken.

Opretholdelse af den kardiovaskulære funktion. Under anfald: forsigtig i.v. injektion af diazepam.

Physostigmin anbefales kun i tilfælde af svær forgiftning, som ikke responderer på understøttende tiltag. Til børn kan gives en dosis physostigmin på 0,02 mg/kg i.v. med en infusionshastighed på maks. 0,5 mg/min. Denne dosis kan gentages med intervaller af 5-10 minutter indtil en terapeutisk effekt opnås eller en totaldosis på 2 mg er givet.

**4.10 Udlevering**

BEGR - kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: M 03 BX 01. Muskelafslappende midler, andre centralt virkende midler.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

*Virkningsmekanisme*

Baclofen deprimerer både den monosynaptiske og den polysynaptiske reflekstransmission i rygmarven ved stimulation af GABAB receptorer.

*Farmakodynamiske virkninger*

Baclofens kemiske struktur er analog til gamma-aminobutyrisk syre (GABA), som er en neurotransmitter-inhibitor.

Den neuromuskulære transmission påvirkes ikke af baclofen. Baclofen har en antinociceptiv virkning. Ved neurologiske lidelser ledsaget af muskuloskeletale spasmer, manifesterer baclofens egenskaber sig ikke kun som en effekt på refleksbetingede muskelkontraktioner, men også som en udtalt reduktion i intensiteten af smertefulde spasmer og klonus.

*Klinisk virkning og sikkerhed*

Baclofen forbedrer patientens mobilitet, giver dem større uafhængighed og muliggør fysioterapi.

Baclofen deprimerer CNS generelt, hvilket bevirker sedation, døsighed så vel som respiratorisk og kardiovaskulær depression.

Baclofen har også vist sig at have en dosisafhængig virkning på erektil dysfunktion hos mænd via GABAB- receptorstimulering (se pkt. 4.8).

Baclofen "Sintetica" kan ses som et alternativ til destruktive neurokirurgiske indgreb.

Når baclofen introduceres direkte ind i det intratekale rum, tillader det behandling af spasticitet ved doser der er mindst 400-1000 gange lavere end terapeutiske doser indgivet oralt.

*Intratekal bolus.*

Virkningen indsætter almindeligvis ½ til 1 time efter administration af en enkelt intratekal dosis. Den spasmolytiske effekt når sit maksimum ca. 4 timer post-dosis og virkningen holder i 4-8 timer. Indsættelse af virkningen, maksimal spasmolytisk effekt og varighed kan variere patienterne imellem afhængig af dosis og sværhedsgrad af symptomer, metode og hvor hurtigt lægemidlet administreres.

*Vedvarende infusion*

Den antispastiske effekt af baclofen indtræder 6-8 timer efter påbegyndelsen af den vedvarende infusion og når sit maksimum inden for 24-48 timer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Der skal tages højde for den intratekale administrationsvej og den nedsatte cirkulation af cerebrospinalvæsken når de følgende kinetiske parametre fortolkes.

*Absorption*

Direkte infusion i cerebrospinalvæsken medfører, at absorptionsprocessen undgås og tillader det aktive stof at komme i kontakt med receptorerne i rygmarvens dorsale horn via adsorption.

*Fordeling*

Efter en enkelt intratekal bolusinjektion eller kortvarig infusion er fordelingsvolumet mellem 22 og 157 ml, udregnet ud fra niveauer til stede i cerebrospinalvæsken. Når baclofen gives som en vedvarende intratekal infusion, giver daglige doser på 50-1200 mikrogram steady-state koncentrationer på 130-1240 nanogram/ml i den lumbare cerebrospinalvæske. I overensstemmelse med halveringstiden målt ud fra cerebrospinalvæsken, vil steady-state koncentrationer i cerebrospinalvæsken nås inden for 1 til 2 dage. Under intratekal infusion overstiger plasmakoncentrationer ikke 5 nanogram/ml, hvilket bekræfter, at baclofen kun langsomt trænger igennem blod-hjerne-barrieren.

*Elimination*

Eliminationshalveringstiden i cerebrospinalvæsken, efter en enkelt bolusinjektion/kortvarig infusion af 50-136 mikrogram, varierer fra 1 til 5 timer. Eliminationshalveringstiden af baclofen i cerebrospinalvæsken ved steady-state er ikke blevet bestemt.

Gennemsnitlig clearance i cerebrospinalvæsken er ca. 30 ml/time efter både en enkelt bolusinjektion og vedvarende infusion i det lumbare subaraknoidalrum gennem en implanterbar pumpe.

Når først en steady-state er opnået gennem vedvarende intratekal infusion, bygges en koncentrationsgradient for baclofen op i området mellem 1,8 : 1 og 8,7 : 1 (gennemsnit = 4 : 1) mellem den lumbare cerebrospinalvæske og cerebrospinalvæsken i den subaraknoide cisterne. Dette er af klinisk betydning, idet spasticitet af de nedre ekstremiteter kan behandles effektivt uden at i større grad påvirke de øvre lemmer, med færre CNS-bivirkninger på grund af lægemidlets indvirkning på hjernecentrene.

Særlige populationer

*Ældre patienter*

Ingen farmakokinetiske data fra ældre patienter efter administration af Baclofen "Sintetica" er tilgængelige. Data efter en enkelt indgift af den orale formulering tyder på, at ældre patienter har en langsommere elimination, men en lignende systemisk eksponering sammenlignet med yngre voksne. Ekstrapolation af disse resultater til multidosis­behandling tyder dog ikke på signifikante farmakokinetiske forskelle mellem yngre voksne og ældre patienter.

*Pædiatriske patienter*

Pædiatriske patienter (8-18 år), som fik kroniske infusioner med intratekal baclofen ved en dosis på 77-400 mikrogram/dag, havde plasmakoncentrationer mindre end eller lig med 10 nanogram/ml.

*Nedsat leverfunktion*

Ingen farmakokinetiske data er tilgængelige for patienter med nedsat leverfunktion efter administration af Baclofen "Sintetica". Da leveren ikke spiller en signifikant rolle i baclofens disponering, er det dog usandsynligt, at patienter med nedsat leverfunktion ville have en klinisk relevant ændret farmakokinetik.

*Nedsat nyrefunktion*

Ingen farmakokinetiske data er tilgængelige for patienter med nedsat nyrefunktion efter administration af Baclofen "Sintetica". Da baclofen hovedsageligt udskilles uforandret gennem nyrerne, kan akkumulation af uforandret lægemiddel ikke udelukkes hos patienter med nedsat nyrefunktion.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Et 2-årigt forsøg med rotter (oral administration) har vist, at baclofen ikke er karcinogent. Forsøget viste en dosisafhængig stigning i forekomsten af ovariecyster og en mindre udtalt stigning i forekomsten af hypertrofiske og/eller hæmoragiske binyrer. Den kliniske relevans af disse fund er ikke kendt. *In vivo* og *in vitro* tests for mutagenese har ikke påvist mutagenetisk effekt.

Oral baclofen øger forekomsten af omphalocele (ventralhernie) hos rottefostre ved høje doser. Ingen teratogene effekter er set hos mus.

En øget forekomst af ufuldstændig sternebral ossifikation er set hos rottefostre ved høje doser oral baclofen. Høje doser af oral baclofen øgede også forekomsten af ikke-ossificerede falangeale nulclei i for- og baglemmer i kaninfostre.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dextrose har vist sig at være uforligeligt med baclofen, da en kemisk reaktion opstår mellem de to stoffer.

**Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.**

**6.3 Opbevaringstid**

5 år.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet bruges med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er holdbarheden og opbevaringsbetingelserne forud for anvendelse brugerens ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Type I klare, farveløse 2 ml glasampuller med en kærv i glasset for at gøre det let at knække toppen af samt en blå ringmarkør.

Karton med 5 og 10 ampuller indeholdende 1 ml opløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

*Instruktioner vedrørende brug*

Baclofen "Sintetica" er beregnet til intratekal injektion og vedvarende infusioner, og skal administreres i henhold til de til infusionssystemet medfølgende instruktioner.

For at åbne pakken med Baclofen "Sintetica" skal du holde pakken med begge hænder og dreje kanterne i modsat retning indtil åbning.

*Stabilitet*

Det er blevet vist, at Baclofen "Sintetica" er stabilt i 180 dage i EU-certificerede implanterbare pumper.

Når det er muligt, skal lægemidler til parenteralt brug undersøges for tilstedeværelsen af partikelmateriale og for ændringer i farve før de indgives.

*Særlige instruktioner for administration*

Den endelige koncentration, der vælges, afhænger af den nødvendige totale daglige dosis samt pumpens minimale infusionsrate. Der henvises til producentens manual, som indeholder alle specifikke anbefalinger.

*Fortynding*

Hvis brugere ønsker andre koncentrationer end 50, 500 eller 2.000 mikrogram/ml, skal Baclofen "Sintetica" fortyndes under aseptiske forhold i sterilt, konserveringsmiddelfrit natriumchlorid til injektion.

*Administrationssystemer*

Adskillige systemer har været brugt til langtidsadministration af intratekal baclofen. Heriblandt kan nævnes EU-certificerede pumper, som er implanterbare systemer udstyret med en genopfyldelig beholder, og som indopereres, under lokal eller fuld bedøvelse, under huden eller i en lomme, som oftest i bugvæggen. Systemet er forbundet til et intratekalt kateter, der løber subkutant til subaraknoidealrummet.

Før disse systemer bruges, bør brugerne sikre sig, at systemets tekniske specifikationer, såvel som den kemiske stabilitet af baclofen i den givne beholder, lever op til de krav der stilles til intratekal administration af baclofen.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sintetica GmbH

Albersloher Weg 11

48155 Münster

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

59287

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

24. november 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

3. december 2020