

 28. september 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Gablofen, injektions-/infusionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte**

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

 29042

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Gablofen

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

0,05 mg/ml

Hver ml indeholder 0,05 mg (50 mikrogram) baclofen.

Hver 1 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 0,05 mg (50 mikrogram) baclofen.

0,5 mg/ml

Hver ml indeholder 0,5 mg (500 mikrogram) baclofen.

Hver 20 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 10 mg (10000 mikrogram) baclofen.

1 mg/ml

Hver ml indeholder 1 mg (1000 mikrogram) baclofen.

Hver 20 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 20 mg (20000 mikrogram) baclofen.

2 mg/ml

Hver ml indeholder 2 mg (2000 mikrogram) baclofen.

Hver 20 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 40 mg (40000 mikrogram) baclofen.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Klar, farveløs opløsning.

pH: 5,5–7,5.

Osmolalitet: 255 mOsm/kg‑320 mOsm/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Voksne

Gablofen er indiceret til patienter med alvorlig kronisk spasticitet, forårsaget af traume, multipel sklerose eller andre rygmarvslidelser, 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. Gablofen er virksom hos patienter med alvorlig kronisk spasticitet af cerebral årsag, som er forårsaget af f.eks. cerebral parese, hjernetraume eller hjerneblødning.

Pædiatrisk population

Gablofen er indiceret til børn i alderen 4 til <18 år med alvorlig kronisk spasticitet, forårsaget af traume, multipel sklerose eller andre rygmarvslidelser, 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.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Virkningen af baclofen indgivet intratekalt er blevet påvist i kliniske studier med en EU-certificeret pumpe. Dette er et implanterbart indgivelsessystem 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 Gablofen via et implanteret administrationssystem må kun foretages af læger med nødvendigt kendskab og erfaring. Der fås specifikke anvisninger i implantation, programmering og/eller genopfyldning af den implanterbare pumpe af pumpefremstilleren, som skal følges nøje.

Dosering

Gablofen 0,05 mg/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 Gablofen 0,5 mg/ml, 1 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 testnings-, 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.**

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

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

Før administration af Gablofen skal opløsningen undersøges for klarhed og farveløshed. Kun klare opløsninger, der er helt fri for partikler, må anvendes. Hvis der er tegn på uklarhed eller misfarvning, må opløsningen ikke benyttes og skal kasseres.

Opløsningen, det indeholder, er stabil, isotonisk, pyrogen og antioxidantfri og har en pH-værdi på 5,5–7,5.

Hver injektionssprøjte er kun beregnet til engangsbrug.

Screeningsfase for voksne

Før pumpeimplantation og påbegyndelse af kronisk infusion af baclofen skal patienterne påvise 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, på symptomernes alvorlighedsgrad og på administrationsmåde og -hastighed.

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

*Patienter, der ikke fremviser respons 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 være klar til brug.

Monitorering af vejrtrækning og hjertefunktion er væsentlig i løbet af denne fase, særligt hos patienter med kardiopulmonal sygdom og respiratorisk muskelsvaghed eller dem, der bliver behandlet med benzodiazepinpræparater eller opiater, der har større risiko for nedsættelse af åndedrættet.

Screeningsfase for den pædiatriske population

Den anbefalede, indledende lumbalpunkturtestdosis for patienter, der er fra 4 til <18 år er 25-50 mikrogram/dag, som administreres langsomt ind i intratekalrummet vha. barbotage over en periode på mindst ét minut. Patienter, der ikke fremviser respons, kan modtage en dosisforhøjelse 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 testdosissen 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 testdosissen. Dosissen må ikke øges i de første 24 timer. Efter de første 24 timer justeres dosissen 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.

Når der anvendes en programmerbar pumpe, tilrådes det kun at justere doseringen én gang i en 24-timers periode. For ikke-programmerbare pumper med et kateter på 76 cm, der dispenserer 1 ml opløsning pr. dag, anbefales intervaller på 48 timer for at kunne vurdere reaktionen på doseringen. Hvis en betragtelig stigning i den daglige dosis ikke øger den kliniske virkning, skal pumpefunktionen og katetrets permeabilitet 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 reaktionshændelser, 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 muskeltonus så tæt på normalen som muligt og at minimere hyppigheden og alvorlighedsgraden af spasmer uden at fremkalde intolerable bivirkninger. Den laveste dosis, der producerer et tilstrækkeligt respons, skal anvendes. Bibeholdelsen af nogen spasticitet er ønskeligt 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 indgivet 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 Gabolfen 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).

Vedligeholdelsesbehandling for 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 indgivelsesmetode startes for at optimere kontrollen af spasticitet på forskellige tidspunkter på dagen. For eksempel kan patienter, der har øgede kramper om aftenen, kræve 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 modtagelighed 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 % (mellem: 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-dosissen justeres forsigtigt, når spasticitet er påkrævet for at bibeholde funktion.

Omkring 5 % patienter, der modtager langvarig behandling bliver resistente over for dosisforhøjelse. 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 (fx intratekal morfinsulfat uden konserveringsmiddel). 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 morfin og omvendt (se pkt. 4.5).

Der skal foretages regelmæssige kontrolundersøgelser af terapeutiske virkninger og bivirkninger ved Gablofen 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 indgivelse 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 gradvise dosisreduktioner. Baclofen må ikke seponeres pludseligt (se pkt. 4.4).

Abstinenssymptomer

Ved pludselig seponering af intratekal indgivelse 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 abstinenssymptomer

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 booste 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 blevet foretaget studier hos patienter med nedsat nyrefunktion, der får baclofen-behandling. Hos patienter med nedsat nyrefunktion skal dosissen 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

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

Gablofen 0,5 mg/ml, 1 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 på pumpens infusionshastighed. Hvis andre baclofen-koncentrationer end 0,05 mg/ml, 0,5 mg/ml, 1 mg/ml eller 2 mg/ml er påkrævet, kan Gablofen 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.

Lægemidlet må kun administreres intratekalt. Gablofen må ikke administreres intravenøst, intramuskulært, subkutant eller epiduralt.

**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 epileptiske anfald

- bulbær paralyse-symptomer 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.

Patienter med yderligere selvmordsrisikofaktorer skal overvåges nøje, mens de gennemgår medicinsk behandling med Gablofen Intrathecal. Patienter (samt deres omsorgspersoner) skal gøres opmærksomme på behovet for monitorering af forværrede kliniske symptomer, selvmordsadfærd eller selvmordstanker eller usædvanlige adfærdsændringer og instrueres i straks at søge lægehjælp, hvis disse symptomer opstår.

For patienter med spasticitet på grund af hovedtraume anbefales det ikke at fortsætte med langvarig behandling med baclofen indgivet intratekalt, indtil symptomerne på spasticitet er stabile (dvs. mindst et år efter traumet).

**Den intratekale administrations testnings-, 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 indgivelse 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 opfyldning af pumpen samt af pumpens alarmsignaler. Patienterne og deres omsorgspersoner skal instrueres i nødvendigheden af at overholde de planlagte aftaler til genopfyldning og om de tidlige symptomer på baclofen-abstinenser (fx priapisme). 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, der har svært ved at gøre sig forståelige, eller patienter, der allerede har en anamnese, hvor de udviser abstinenssymptomer efter seponering af oral eller baclofen indgivet intratekalt).**

**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 tåle 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-supression, 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 implantering 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, der er involveret i behandlingen af patienten, skal være tilstrækkeligt informerede om risiciene ved denne behandlingsmetode. Særligt skal alle kende symptomerne på overdosering eller pludselige abstinenser, 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, som kan resultere i alvorlig, neurologisk svækkelse. En årsagssammenhæng med baclofen indgivet intratekalt er ikke klarlagt. De hyppigste symptomer forbundet med inflammatoriske ansamlinger er: 1) Nedsat terapeutisk respons (forværret spasticitet, tilbagefald af spasticitet, der tidligere var velkontrolleret, abstinenssymptomer, nedsat respons på stigende doser eller hyppige eller store dosisstigninger), 2) smerte, 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, 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

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.

Opfyldning af pumpens reservoir

Opfyldning 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 punkt vedrørende seponering).

Det er påkrævet, at opfyldning sker under strengt aseptiske forhold for at forhindre mikrobiologisk kontaminering og infektioner. Betinget af den kliniske situation bør en observationsperiode følge hver opfyldning eller manipulation med pumpens reservoir. 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.

Potentiale for kontaminering på grund af ikke-steril ydre overflade ad forfyldt injektionssprøjte

Opløsningen og det indre af den forfyldte injektionssprøjte er steril, mens den ydre overflade af den forfyldte injektionssprøjte ikke er steril. Kontaminering af aseptiske omgivelser bør undgås under opfyldning eller genopfyldning af sterile intratekale pumper med forfyldte injektionssprøjter.

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

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 neuroleptisk malignt syndrom, 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 behandling med baclofenbehandling er potentielt i risiko for bivirkninger ved pludselig seponering. Af denne grund skal patienterne og deres omsorgspersoner instrueres i nødvendigheden af at overholde de planlagte aftaler til genopfyldning og om tegn og symptomer på baclofen-abstinenser, særligt dem, der forekommer i den tidlige fase (fx priapisme).

De tidlige symptomer på baclofen-abstinenser omfatter tilbagevendelsen af den spasticitet, der oprindeligt var til stede, kløe, lavt blodtryk, paræstesi og priapisme. Visse kliniske tegn på fremskredent abstinenssyndrom ligner autonom dysrefleksi, infektion eller sepsis, malign hypertermi, malignt neuroleptika-syndrom 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 abstinenssymptomerne 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 et afladet batteri i pumpen. For at kunne forhindre pludselig afbrydelse af intratekal administration af baclofen, skal der holdes særligt øje med den korrekte programmering og monitorering af infusionssystemet, til tidsskemaet og proceduren for opfyldning af pumpen samt af 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 forhindre potentielle 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-abstinenser.

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.

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.

Skoliose

Udvikling af skoliose eller eksacerbation af eksisterende skoliose kan ikke udelukkes hos et begrænset antal patienter, der er behandlet med Gablofen. Tegn på skoliose bør monitoreres under behandling med Gablofen.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Hvis Gablofen fortyndes i natriumkloridopløsning, vil natriumindholdet imidlertid være højere.

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

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Der er utilstrækkelig erfaring med anvendelsen af baclofen indgivet intratekalt i kombination med systemiske lægemidler til at kunne forudse specifikke lægemiddel-lægemiddel-interaktioner, selvom det antydes, at den lave systemiske eksponering af baclofen efter intratekal administration kan nedsætte risikoen for farmakokinetiske interaktioner (se pkt. 5.2).

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

Alkohol og andre stoffer, der påvirker CNS

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

Tricykliske antidepressiva

Samtidig behandling med baclofen-tabletter, 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 ekskluderes.

Antihypertensiva

Da samtidig behandling med oral baclofen og antihypertensiva kan øge blodtryksfaldet yderligere, kan det være nødvendigt at monitorere blodtrykket. Hvis relevant skal dosis af det antihypertensive middel justeres.

Levodopa-/dopa-decarboxylasehæmmer

Samtidig anvendelse af oralt baclofen og levodopa/dopa-decarboxylasehæmmer resulterede i en øget risiko for bivirkninger som 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 baclofen indgivet intratekalt har været ansvarlig for ét tilfælde af hypotension.

Det kan ikke udelukkes, at respiratoriske forstyrrelser eller CNS-forstyrrelser i sådanne tilfælde også kan forekomme. Af denne grund 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 Graviditet og amning**

Fertilitet

Dyreforsøg indikerer, at det ikke er sandsynligt, at baclofen indgivet intratekalt påvirker fertiliteten (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af baclofen indgivet intratekalt til gravide kvinder. Der kan spores små mængder baclofen i maternelt plasma efter intratekal administration (se pkt. 5.2). Baclofen passerer placentabarrieren 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 human mælk, men klinisk relevante niveauer forventes ikke pga. den lave plasmakoncentration af baclofen hos mødre, der behandles med baclofen indgivet intratekalt. Gablofen kan anvendes under amning.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller 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 endnu mere.

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

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).

|  |
| --- |
| **Metabolisme og ernæring** |
| Almindelig: | Nedsat appetit. |
| Ikke almindelig: | Dehydrering. |
| **Psykiske forstyrrelser** |
| Almindelig: | Depression, konfusion, desorientering, agitation, angst. |
| Ikke almindelig: | Selvmordstanker, selvmordsforsøg paranoia, hallucinationer, dysfori, euforisk humør. |
| **Nervesystemet** |
| Meget almindelig: | Somnolens. |
| Almindelig: | Kramper, letargi, dysartri, hovedpine, paræstesi, søvnløshed, sedering, svimmelhed.Kramper og hovedpine forekommer hyppigere hos patienter med cerebral spasticitet. |
| Ikke almindelig: | Ataksi, hypotermi, hukommelsesforringelse, nystagmus. |
| **Øjne** |
| Almindelig: | Synsforstyrrelser med sløret syn og diplopi. |
| **Hjerte** |
| Ikke almindelig: | Bradykardi. |
| **Vaskulære sygdomme** |
| Almindelig: | Orthostatisk hypotension |
| Ikke almindelig: | Dyb venetrombose, hypertension, rødmen, bleghed. |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| Almindelig: | Respirationsdepression, aspirationspneumoni, dyspnø, bradypnø. |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Almindelig: | Opkastning, forstoppelse, diarré, kvalme, mundtørhed, forøget spytafsondring.Kvalme og opkastning forekommer hyppigere hos patienter med cerebral spasticitet. |
| Ikke almindelig: | Ileus, hypogeusi, Dysfagi. |
| **Hud og subkutane væv** |
| Almindelig: | Urticaria, pruritus. |
| Ikke almindelig: | Alopeci, hyperhidrose. |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Meget almindelig: | Hypotoni. |
| Almindelig: | Hypertoni. |
| Ikke kendt: | Skoliose |
| **Nyrer og urinveje** |
| Almindelig: | Urinretention, urininkontinens.Urinretention forekommer hyppigere hos patienter med cerebral spasticitet. |
| **Det reproduktive system og mammae** |
| Almindelig: | Seksuel dysfunktion. |
| Ikke kendt: | Erektil dysfunktion |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Almindelig: | Perifert ødem, ansigtsødem, smerte, pyreksi, kulderystelser, Asteni. |
| Sjælden: | Livstruende abstinenssymptomer 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).

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**

Ved de første tegn på overdosering med intratekal indgivelse 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 indgivelse 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 på overdosering

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

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

Behandling

Der er ikke nogen specifik modgift 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 tidlig 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 intravenøst diazepam administreres forsigtigt.

**4.10 Udlevering**

 BEGR - kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: M 03 BX 01. Muskler, led og knoglesystemet; muskelrelaksantia, centralt virkende midler; andre centralt virkende midler.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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 ved 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 CNS-deprimerende egenskaber på centralnervesystemet, som forårsager sedering, somnolens og respirations- og kardiovaskulær depression. Derudover er der påvist en dosisafhængig hæmmende virkning på erektilfunktion hos mænd på grund af stimulering af GABAB-receptoren.

Intratekal bolus

Virkningen indsætter typisk en halv til en time efter administration af en intratekal bolus. Den maksimale spasmolytiske virkning ses omkring 4 timer efter administration og varer mellem 4 og 8 timer. Virkningens indtræden, maksimale respons og varighed kan variere hos individuelle patienter, afhængig af dosissen og symptomernes alvorlighedsgrad samt lægemidlets administrationsmetode og administrationshastighed.

Kontinuerlig infusion

Intratekalt baclofens antispastiske virkning ses først 6 til 8 timer efter påbegyndelse af kontinuerlig infusion. Maksimal aktivitet ses efter 24 til 48 timer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

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

Absorption

Direkte infusion i det spinale subaraknoidalrum 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/kortvarig infusion varierer fordelingsvolumenet, beregnet ud 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, og 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/kortvarig 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

Der er ingen farmakokinetiske data tilgængelige 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

De respektive plasmakoncentrationer er hos børn under 10 nanogram/ml.

Nedsat leverfunktion

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

Nedsat nyrefunktion

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

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Lokal tolerance

Der er ikke set tegn på lokalirritation eller inflammation ved histologiske undersøgelser i studier med kontinuerlig 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 indgivelse) 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 omfaloceler (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**

Glukose har vist sig at være uforligelig med baclofen, da der opstår en kemisk reaktion mellem de to stoffer.

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

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter første åbning: Bør anvendes straks.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter første åbning: Se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Klar, farveløs, fyldt injektionssprøjte af glas type I (Ph. Eur.).

Propper er fremstillet af halobutylgummi. Hver injektionssprøjte er pakket i en plastikbakke (mellememballage).

Pakningsstørrelser

0,05 mg/ml: 1 fyldt injektionssprøjte på 1 ml.

0,5, 1 og 2 mg/ml: 1 fyldt injektionssprøjte på 20 ml.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Hver injektionssprøjte er kun beregnet til engangsbrug.

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

Lægemiddelproduktet og væskebanen er sterile. Ydersiden af injektionssprøjten er ikke steril.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Piramal Critical Care B.V.

Rouboslaan 32 (ground floor)

2252 TR Voorschoten

Holland

 **Repræsentant**

 Aguettant Nordic ApS

 Islands Brygge 81 E, 4. tv

 2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 0,05 mg/ml: 53367

 0,5 mg/ml: 53368

 1 mg/ml: 53369

 2 mg/ml: 53370

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 28. august 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 28. september 2022