

 12. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Leodizcol, oral opløsning**

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

33547

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Leodizcol

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml oral opløsning indeholder 1 mg baclofen.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml af dette lægemiddel indeholder 362,68 mg sorbitol (E420), 1,36 mg methylparahydroxybenzoat (E218), 0,11 mg propylparahydroxybenzoat (E216), 1,05 mg propylenglycol og 0,77 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Oral opløsning

Klar gullig opløsning med lugt og smag af hindbær.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Voksne

Leodizcol er indiceret til voksne til symptomatisk behandling af muskelspasmer af spinal eller cerebral oprindelse, herunder behandling af spasticitet ved multipel sklerose, spinale læsioner og andre hjernesygdomme af vaskulær, neoplastisk, degenerativ eller ukendt ætiologi samt muskelspasmer, der opstår som følge af traumatiske hjerne- eller rygmarvsskader.

Pædiatrisk population

Leodizcol er indiceret til patienter 0 til <18 år til symptomatisk behandling af muskelspasmer af spinal eller cerebral oprindelse, herunder behandling af spasticitet ved cerebral parese, multipel sklerose, spinale læsioner og andre hjernesygdomme af vaskulær, neoplastisk, degenerativ eller ukendt ætiologi samt muskelspasmer, der opstår som følge af traumatiske hjerne- eller rygmarvsskader.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Baclofendosis skal altid optitreres langsomt. Seponering af behandlingen skal altid ske gradvist ved successiv reduktion af dosis over en periode på ca. 1 til 2 uger, undtagen i overdosisrelaterede nødsituationer eller i tilfælde af alvorlige bivirkninger, hvor øjeblikkelig seponering er nødvendig (se pkt. 4.4). Hvis der opstår uacceptable symptomer efter en dosisreduktion eller ved seponering af behandlingen, kan det overvejes at genoptage den tidligere ordinerede dosis.

Baclofen doseres individuelt, indtil der er opnået en optimal reduktion af spasticiteten, uden at dette forstyrrer den resterende mobilitet og posturale balance.

For at undgå overdreven svaghed og fald skal baclofen bruges med forsigtighed, når spasticitet er nødvendig for at opretholde opretstående stilling og balance i bevægelse, eller hvis spasticitet er nødvendig for at opretholde evnen til at fungere.

Det kan være vigtigt at opretholde en vis grad af muskeltonus og tillade lejlighedsvise spasmer for at understøtte blodcirkulationen.

Hvis der ikke er set nogen positiv effekt efter 6-8 uger, efter at den maksimale dosis er nået, skal der tages stilling til, om behandlingen med baclofen skal fortsætte.

*Voksne*

Behandlingen bør indledes med en dosis på 15 mg pr. dag, helst fordelt på 2 til 4 doser, som - af hensyn til omhyggelig dosistitrering – efterfølgende bør øges med 15 mg/dag med et interval på hver 3. dag, indtil den nødvendige daglige dosis er nået. Hos nogle personer med følsomhed over for lægemidler kan det være tilrådeligt at starte med en lavere daglig dosis (5 til 10 mg) og at øge denne dosis mere gradvist. Den optimale dosis ligger generelt mellem 30 og 80 mg pr. dag. Daglige doser på 100 til 120 mg kan gives til indlagte patienter under overvågning.

Under genoptræning af neurologisk spasticitet er en daglig dosis på 30-40 mg generelt tilstrækkelig.

*Nyreinsufficiens*

Hos patienter med nyreinsufficiens eller hos patienter i kronisk hæmodialyse skal der vælges en særlig lav baclofendosis på ca. 5 mg pr. dag. Hvis det er nødvendigt at øge dosis, skal dette ske med stor forsigtighed på grund af mulig akkumulering. I denne situation er der rapporteret tegn og symptomer på overdosering ved doser på mere end 5 mg pr. dag (se pkt. 4.9).

Baclofen bør kun tages af patienter med terminalt nyresvigt, hvis fordelene opvejer risiciene. Disse patienter skal overvåges nøje med henblik på hurtig diagnose af tidlige tegn og/eller symptomer på toksicitet (f.eks. somnolens, sløvhed) (se pkt. 4.4 og 4.9).

*Ældre og patienter med spasmer af cerebral oprindelse*

Da der er større risiko for uønskede virkninger hos ældre patienter eller hos patienter med spasmer af cerebral oprindelse, bør en meget forsigtig dosering og passende overvågning anbefales i sådanne tilfælde.

*Nedsat leverfunktion*

Der er ikke udført undersøgelser af patienter med nedsat leverfunktion, der modtager baclofenbehandling. Leveren spiller ikke nogen væsentlig rolle i metabolismen af baclofen efter oral administration (se pkt. 5.2). Baclofen har dog potentiale til at forhøje leverenzymerne. Baclofen bør ordineres med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion.

*Pædiatrisk population (0 til <18 år)*

Behandlingen skal normalt startes med en meget lav dosis (svarende til ca. 0,3 mg/kg pr. dag) i
2-4 doser (helst i 4 opdelte doser). Dosis bør øges forsigtigt med ca. 1-2 ugers mellemrum, indtil dosis er tilstrækkelig til at dække barnets individuelle behov.

Den sædvanlige daglige dosis til vedligeholdelsesbehandling varierer mellem 0,75 og 2 mg/kg kropsvægt. Den samlede daglige dosis til børn under 8 år bør ikke overstige 40 mg/dag. Hos børn på 8 år og derover kan der gives en maksimal daglig dosis på 60 mg/dag.

Administration

Til oral brug.

Leodizcol bør tages oralt i forbindelse med et måltid med lidt væske.

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Leodizcol bør kun administreres, hvis den forventede fordel opvejer den potentielle risiko. Patienter skal overvåges nøje for tidlige tegn og/eller symptomer på toksicitet (f.eks. somnolens, sløvhed), især for patienter med alvorlige multidefekter, cerebrovaskulære ulykker og terminalt nyresvigt.

Psykiatriske lidelser og lidelser i nervesystemet

Porfyri, tidligere alkoholisme, forhøjet blodtryk, psykotiske lidelser, skizofreni, depressive eller maniske lidelser, forvirringstilstande eller Parkinsons sygdom kan forværres ved behandling med baclofen. Patienter, der lider af disse tilstande, skal derfor behandles med forsigtighed og holdes under nøje opsyn.

Der er indberettet selvmord og selvmordsrelaterede hændelser hos patienter i behandling med baclofen. I de fleste tilfælde havde patienterne yderligere risikofaktorer, der er forbundet med en øget risiko for selvmord, herunder alkoholmisbrug, depression og/eller en historik med tidligere selvmordsforsøg. Lægemiddelbehandlingen bør ledsages af tæt overvågning af patienter med yderligere risikofaktorer for selvmord. Patienter (og plejepersonale) skal gøres opmærksom på behovet for at overvåge klinisk forværring, selvmordsadfærd eller -tanker eller usædvanlige adfærdsændringer og straks søge lægehjælp, hvis disse symptomer opstår.

Der er rapporteret om tilfælde af forkert brug, misbrug og afhængighed af baclofen. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med tidligere stofmisbrug, og patienten skal overvåges for symptomer på misbrug eller afhængighed af baclofen, f.eks. optrapning af dosis, stofsøgende adfærd og udvikling af tolerance.

Epilepsi

Hos patienter med epilepsi kan anfaldstærsklen være reduceret, og der er rapporteret en stigning i anfald ved pludselig seponering og i tilfælde af overdosering af baclofen. Det anbefales, at patienter med epilepsi overvåges nøje.

Hyperaciditet

Der skal udvises forsigtighed, når baclofen administreres til patienter med mave- eller duodenalsår (eller en historik med disse tilstande). Baclofen stimulerer mavesyresekretionen hos mennesker og kan forårsage betydelig hyperaciditet.

Cerebrovaskulære lidelser

Der skal også udvises forsigtighed hos patienter, der lider af cerebrovaskulære sygdomme, da baclofen kan forårsage hypotension. Dette kan føre til reduceret cerebralt perfusionstryk med utilstrækkelig cerebral blodgennemstrømning.

Der skal også udvises forsigtighed ved brug af baclofen hos patienter, der allerede modtager antihypertensiv behandling (se pkt. 4.5).

Respiratorisk insufficiens

Forsigtighed bør også udvises ved respirationsinsufficiens, da respirationsdepression kan forekomme (se også pkt. 4.8).

Risikoen for respirationsdepression er øget, når baclofen tages samtidig med andre lægemidler, der forårsager CNS-depression (se pkt. 4.5). Omhyggelig overvågning af respiratoriske og kardiovaskulære funktioner er afgørende, især hos patienter med kardiopulmonal sygdom og respiratorisk muskelsvaghed.

Nedsat leverfunktion

Da der i sjældne tilfælde er set forringelse af leverfunktionstests (stigning i AST og alkalisk fosfatase), skal man også være opmærksom på nedsat leverfunktion.

Ældre og patienter med spasmer af cerebral oprindelse

Da der er større risiko for uønskede virkninger hos ældre patienter eller hos patienter med spasmer af cerebral oprindelse, bør en meget forsigtig dosering og passende overvågning anbefales i sådanne tilfælde (se også pkt. 4.2.).

Pædiatrisk population

Kliniske data om brugen af baclofen til børn under 1 år er meget begrænsede. Anvendelse til denne patientpopulation bør baseres på overvejelser om fordele og risici ved behandlingen for den enkelte patient.

Nyreinsufficiens

Da baclofen stort set udskilles uændret via nyrerne (se også pkt. 5.2), bør baclofen anvendes med forsigtighed hos patienter med nyreinsufficiens og kun tages af patienter med terminalt nyresvigt, hvis fordelene opvejer risiciene (se pkt. 4.2). Neurologiske tegn og symptomer på overdosering, herunder kliniske manifestationer af toksisk encefalopati (f.eks. forvirring, desorientering, somnolens og nedsat bevidsthedsniveau), er blevet observeret hos patienter med nyreinsufficiens, der tager oral baclofen i doser på mere end 5 mg pr. dag og i doser på 5 mg pr. dag hos patienter med terminal nyresvigt, der behandles med kronisk hæmodialyse. Patienter med nyreinsufficiens skal overvåges nøje med henblik på hurtig diagnose af tidlige symptomer på toksicitet (se pkt. 4.9).

Der skal udvises særlig forsigtighed, hvis baclofen anvendes samtidig med et lægemiddel, der påvirker nyrefunktionen væsentligt. Nyrefunktionen skal overvåges nøje, og den daglige baclofendosis skal justeres i overensstemmelse hermed for at forhindre baclofentoksicitet.

Ud over at seponere behandlingen kan akut hæmodialyse overvejes som et behandlingsalternativ hos patienter med alvorlig baclofentoksicitet. Hæmodialyse fjerner effektivt baclofen fra kroppen, lindrer de kliniske symptomer og forkorter restitutionstiden hos disse patienter.

Urinvejslidelser

Hos patienter med eksisterende sfinkterhypertoni før behandlingen kan der opstå akut urinretention; lægemidlet bør derfor anvendes med forsigtighed i disse tilfælde.

Laboratorieanalyser

Da baclofen potentielt kan føre til forhøjede niveauer af AST, alkalisk fosfatase og glukose, bør disse parametre overvåges hos patienter med leversygdomme eller diabetes mellitus.

Pludselig seponering

Ved pludselig seponering af (langvarig) behandling med baclofen er følgende manifestationer blevet observeret: angst og forvirring, hallucinationer, psykoser, maniske eller paranoide tilstande, kramper (status epilepticus), dyskinesi, takykardi, hypertermi, rhabdomyolyse og, som en rebound-effekt, midlertidigt øget spasticitet.

Postnatale kramper er blevet rapporteret efter intrauterin eksponering for oral baclofen. Administration af baclofen til nyfødte med abstinenssymptomer, med progressiv dosisreduktion, kan hjælpe med at kontrollere abstinenssymptomer (se pkt. 4.6). Denne anbefaling om brug hos nyfødte er baseret på et begrænset antal case-rapporter i litteraturen.

Medmindre der opstår alvorlige bivirkninger, skal behandling med baclofen altid seponeres gradvist ved successiv reduktion af dosis over en periode på ca. 1-2 uger.

Malignt neuroleptikasyndrom og rhabdomyolyse

I tilfælde af høj feber skal muligheden for malignt neuroleptikasyndrom overvejes. Centralt for dette syndrom er: hypertermi, ekstrem muskelstivhed og autonom ustabilitet. Følgende kan også forekomme: stigning i serumkreatinin-phosphokinase-niveauer og leukocytose, takypnø, ændret bevidsthed og kraftig svedtendens. Rhabdomyolyse og tilhørende nyreinsufficiens er normalt livstruende. Ud over generelle støttende foranstaltninger (ekstern afkøling og rehydrering) gives der ofte antikolinergika og benzodiazepiner i første omgang. I alvorlige tilfælde er disse lægemidler ikke tilstrækkeligt effektive, og der bør gives dantrolen og/eller dopaminagonister. Hvis denne behandling mislykkes, eller i en ekstremt livstruende situation, kan krampebehandling være livreddende.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 362,68 mg sorbitol pr. ml. Patienter med arvelig fruktoseintolerans (HFI) bør ikke tage/få dette lægemiddel. Sorbitol kan forårsage ubehag i mave-tarmkanalen og have en mild afførende effekt.

Dette lægemiddel indeholder methylparahydroxybenzoat og propylparahydroxybenzoat, som kan forårsage en allergisk reaktion (muligvis forsinket).

Dette lægemiddel indeholder 1,05 mg propylenglycol pr. ml. Samtidig administration med ethvert substrat for alkoholdehydrogenase, såsom ethanol, kan fremkalde alvorlige bivirkninger hos nyfødte.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. ml, dvs. det er i det væsentlige "natriumfrit". Når dosis er større end 30 ml, kan det ikke betragtes som "natriumfrit", og det bør tages i betragtning hos patienter, der er underlagt en diæt med kontrolleret natriumindhold. Ved maksimal daglig dosis (120 ml) indeholder dette lægemiddel 92,6 mg natrium, hvilket svarer til 4,6 % af det anbefalede maksimale daglige indtag på 2 g natrium for en voksen.

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

Levodopa/dopa decarboxylase (DDC)-hæmmer (Carbidopa)

Hos patienter med Parkinsons sygdom i behandling med baclofen og levodopa (alene eller i kombination med DDC-hæmmeren carbidopa) er der rapporteret om mental forvirring, hallucinationer, kvalme og agitation. Forværring af symptomerne på parkinsonisme er også blevet rapporteret. Derfor skal der udvises forsigtighed ved samtidig administration af baclofen og levodopa/carbidopa.

Lægemidler, der kan undertrykke centralnervesystemet (CNS)

Øget sedation kan forekomme, når baclofen tages samtidig med andre lægemidler, der forårsager CNS-depression, herunder andre muskelafslappende midler (såsom tizanidin), med syntetiske opiater eller med alkohol (se pkt. 4.7).

Samtidig indtagelse af alkohol bør undgås under behandlingen.

Risikoen for respirationsdepression er også øget. Desuden er der rapporteret om hypotension ved samtidig brug af morfin og intratekal baclofen. Omhyggelig overvågning af respiratoriske og kardiovaskulære funktioner er afgørende, især hos patienter med kardiopulmonal sygdom og respiratorisk muskelsvaghed.

Anæstetika kan forstærke baclofens virkninger på CNS og forårsage uønskede virkninger som f.eks. kramper.

Antidepressive midler

Ved samtidig behandling med tricykliske antidepressiva kan virkningen af baclofen forstærkes, hvilket resulterer i udtalt muskulær hypotoni.

Lithium

Samtidig brug af oral baclofen og lithium resulterede i forværrede hyperkinetiske symptomer. Derfor skal der udvises forsigtighed, når baclofen anvendes sammen med lithium.

Antihypertensiva

Da samtidig behandling med baclofen og antihypertensive midler eller andre hypotensive midler sandsynligvis vil øge blodtryksfaldet, bør doseringen af antihypertensive midler eller hypotensive midler justeres i overensstemmelse hermed.

Midler, der reducerer nyrefunktionen

Narkotika eller lægemidler, der kan påvirke nyrefunktionen betydeligt, kan reducere udskillelsen af baclofen og føre til toksiske virkninger (se pkt. 4.4).

Selektive serotonin-genoptagelseshæmmere

Samtidig brug med baclofen øger risikoen for bivirkninger, såsom svimmelhed og synkope.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

De kliniske data er begrænsede, men der er rapporteret om misdannelser efter in utero-eksponering for baclofen. Disse misdannelser var i overensstemmelse med dem, der blev rapporteret i dyreforsøg (CNS, skeletabnormiteter og omphalocele).

Abstinensreaktioner, herunder postnatale kramper hos nyfødte, er blevet rapporteret efter intrauterin eksponering for oral baclofen (se pkt. 4.4). Disse reaktioner kan være forsinkede med flere dage efter fødslen.

I tilfælde af eksponering under graviditet er prænatal overvågning påkrævet, især med hensyn til de førnævnte misdannelser. I tilfælde af eksponering i slutningen af graviditeten skal der iværksættes overvågning og pleje af den nyfødte.

Amning

Hos mødre, der tager oral baclofen i terapeutiske doser, går det aktive stof over i modermælken, men i så små mængder, at der ikke kan forventes uønskede virkninger hos spædbarnet.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data om effekten af baclofen på fertiliteten hos mennesker. Oral baclofen havde ingen negative virkninger på mandlig eller kvindelig fertilitet ved doser under maternel toksicitet hos rotter.

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

Mærkning.

Leodizcol kan være forbundet med svimmelhed, sedation, somnolens og synsforstyrrelser (se pkt. 4.8), hvilket kan forringe patientens reaktionsevne. Patienter, der oplever sådanne symptomer, bør rådes til ikke at føre motorkøretøj eller bruge maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger forekommer hovedsageligt i starten af behandlingen (f.eks. sedation, somnolens), hvis dosis øges for hurtigt, eller hvis der anvendes store doser. De er ofte forbigående og kan dæmpes eller elimineres ved at reducere dosis; de er sjældent alvorlige nok til at nødvendiggøre seponering af medicinen. Hos patienter med en historik med psykiatrisk sygdom eller cerebrovaskulære lidelser (f.eks. slagtilfælde) samt hos ældre patienter kan bivirkningerne antage en mere alvorlig form.

Der kan forekomme sænkning af krampetærsklen og kramper, især hos epileptiske patienter.

Visse patienter har vist øget muskelspasticitet som en paradoksal reaktion på medicinen.

Mange af de rapporterede bivirkninger er kendt for at forekomme i forbindelse med de underliggende tilstande, der behandles.

Bivirkninger (tabel 1) er rangeret efter hyppighed, den hyppigste først, efter følgende konvention: 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).

|  |
| --- |
| **Tabel 1** |
| **Organklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| Psykiske forstyrrelser | Almindelig | Forvirringstilstand, søvnløshed |
| Ikke almindelig | Mareridt |
| Sjælden | Eufori, udmattelse, depression, hallucinationer |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Sedation og somnolens |
| Almindelig | Respirationsdepression, forvirringstilstand, svimmelhed, hallucinationer, træthed, søvnløshed, muskelsvaghed, ataksi, tremor, myalgi, hovedpine, nystagmus, mundtørhed |
| Sjælden | Paræstesi, dysartri, dysgeusi |
| Ikke kendt | Søvnapnø-syndrom\* |
| Øjne | Almindelig | Synsnedsættelse, akkommodationsbesvær |
| Hjerte | Almindelig | Nedsat minutvolumen |
| Sjælden | Dyspnø, synkope |
| Ikke kendt | Bradykardi |
| Vaskulære sygdomme | Almindelig | Hypotension |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | Kvalme |
| Almindelig | Fordøjelsesbesvær, opkastning, forstoppelse, diarré |
| Sjælden | Mavesmerter |
| Lever og galdeveje | Sjælden | Unormal leverfunktion |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | Udslæt, hyperhidrose |
| Ikke kendt | Urticaria |
| Nyrer og urinveje | Almindelig | Pollakisuri, enuresis, dysuri |
| Sjælden | Urinretention |
| Det reproduktive system og mammae | Sjælden | Erektil dysfunktion |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget sjælden | Hypotermi |
| Ikke kendt | Abstinenssyndrom\*\* |
| Undersøgelser | Ikke kendt | Forhøjet blodsukker |

\* Tilfælde af centralt søvnapnø-syndrom er blevet observeret ved brug af høje doser (≥100 mg) hos patienter, der er alkoholafhængige.

\*\* Abstinenssyndrom, herunder postnatale kramper hos nyfødte, er også rapporteret efter intrauterin eksponering for oral baclofen.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk.

**4.9 Overdosering**

Symptomer

De mest karakteristiske symptomer er depression af centralnervesystemet (et fald i bevidsthed til koma) og respirationsdepression.

Følgende kan også forekomme: somnolens, forvirring, agitation, hallucinationer, retrograd amnesi, EEG-forandringer (burst suppression-mønster og trifasiske bølger), generaliserede kramper med tonisk-kloniske anfald, myoklonus, muskelsvaghed og hypotoni, hyporefleksi eller endda arefleksi, rhabdomyolyse, akkommodationsbesvær; både miose og mydriasis er mulige uden respons på lys. Kvalme, opkastning, diarré, hypersekretion af spyt og tinnitus er mulige.

Desuden kan følgende forekomme, selv efter et par dage: hypotension eller hypertension, bradykardi, takykardi og perifer vasodilatation. Hypotermi er blevet observeret i et enkelt tilfælde.

Hvis andre stoffer, der forårsager depression af centralnervesystemet, er blevet taget samtidig, kan disse forstærke virkningerne af baclofen.

Behandling

Der findes ingen kendt specifik antagonist til baclofen.

Støttende foranstaltninger og symptomatisk behandling bør gives for komplikationer som hypotension, hypertension, kramper, gastrointestinale lidelser og respiratorisk eller kardiovaskulær depression.

Efter indtagelse af en potentielt toksisk mængde baclofen bør administration af aktivt kul overvejes, især kort tid efter indtagelse. Gastrisk dekontaminering (f.eks. opkastning, maveskylning) bør overvejes i individuelle tilfælde, især i den første periode (60 minutter) efter indtagelse af en muligvis livstruende overdosis. Hæmodialyse (undertiden akut) kan være nyttig ved alvorlig forgiftning, hvor der opstår nyresvigt (se pkt. 4.4). Hvis der opstår kramper, skal intravenøs diazepam administreres med forsigtighed.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Muskelafslappende midler, andre centralt virkende midler, ATC-kode: M03BX01.

Baclofen er et antispastisk middel med et spinalt angrebsområde.

Baclofen hæmmer monosynaptisk og polysynaptisk reflekstransmission, sandsynligvis via GABA-β-receptorstimulering, som hæmmer frigivelsen af den excitatoriske aminosyre glutamat og aspartat.

Baclofen har ingen effekt på den neuromuskulære transmission.

Baclofen har en antinociceptiv effekt.

Ved neurologiske lidelser forbundet med spasticitet i skeletmuskulaturen har baclofen ikke kun en gunstig effekt på refleksmuskelsammentrækninger, men formidler også en reduktion af smertefulde spasmer, automatisme og klonus.

Baclofen stimulerer mavesyresekretionen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Baclofen absorberes hurtigt og fuldstændigt fra mave-tarmkanalen. Den maksimale serumkoncentration (0,5 til 1,5 timer efter oral administration af enkeltdoser (10-30 mg)) og arealet under serumkoncentrationskurverne (AUC) synes generelt at stige proportionalt med dosis.

Fordeling

Fordelingsvolumenet for baclofen er 0,7 l/kg, og bindingen til plasmaproteiner er ca. 30 % og er konstant i koncentrationsområdet fra 10 nanogram/ml til 300 mikrogram/ml. I cerebrospinalvæsken når det aktive stof koncentrationer, der er ca. 8½ gange lavere end i plasma.

Baclofen krydser placenta og passerer over i modermælken i små mængder.

Biotransformation

Baclofen metaboliseres kun i mindre grad. Deaminering giver hovedmetabolitten, β-(p-chlorphenyl)-4-hydroxysmørsyre. Dette stof er farmakologisk inaktivt.

Elimination

Halveringstiden for eliminering af baclofen i plasma er i gennemsnit 3 til 4 timer. Baclofen udskilles stort set i uændret form. Inden for 72 timer udskilles ca. 75 % af dosis via nyrerne med ca. 5 % af denne mængde som metabolitter. Resten af dosis (inklusive 5 % i form af metabolitter) udskilles i fæces.

Ældre (65 år eller derover)

Baclofens farmakokinetik hos ældre patienter er stort set den samme som hos patienter under 65 år. Efter en enkelt oral dosis har ældre patienter en langsommere elimination, men en lignende systemisk eksponering af baclofen sammenlignet med voksne under 65 år. Ekstrapolering af disse resultater til flerdosisbehandling tyder ikke på nogen signifikant farmakokinetisk forskel mellem patienter under 65 år og ældre patienter.

Pædiatrisk population

Efter oral administration af 2,5 mg baclofentablet til børn (i alderen 2 til 12 år) er der rapporteret Cmax på 62,8 ±28,7 nanogram/ml og en Tmax i intervallet 0,95-2 timer. Gennemsnitlig plasmaclearance (Cl) på 315,9 ml/t/kg; distributionsvolumen (Vd) på 2,58 l/kg; og halveringstid (T1/2) på 5,10 timer er blevet rapporteret.

Nedsat leverfunktion

Der findes ingen farmakokinetiske data for patienter med nedsat leverfunktion efter administration af baclofen. Men da leveren ikke spiller en væsentlig rolle i dispositionen af baclofen, er det usandsynligt, at baclofens farmakokinetik vil blive ændret til et klinisk signifikant niveau hos patienter med nedsat leverfunktion.

Nyreinsufficiens

Der findes ingen kontrolleret klinisk farmakokinetisk undersøgelse af patienter med nyreinsufficiens efter administration af baclofen. Baclofen elimineres overvejende uændret i urinen. Sparsomme data vedrørende plasmakoncentration, der kun er indsamlet hos kvindelige patienter i kronisk hæmodialyse eller kompenseret nyresvigt, indikerer signifikant nedsat clearance og øget halveringstid af baclofen hos disse patienter. Dosisjustering af baclofen baseret på dets systemiske niveauer bør overvejes hos patienter med nyreinsufficiens, og hurtig hæmodialyse er et effektivt middel til at vende overskydende baclofen i det systemiske kredsløb.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er ingen prækliniske data af relevans for den ordinerende læge ud over dem, der allerede er medtaget i andre afsnit af produktresuméet.

Baclofen øger forekomsten af omphaloceles (ventralhernie) hos rottefostre ved høje doser.

En dosisrelateret stigning i forekomsten af cyster på æggestokkene og en mindre markant stigning i forstørrede og/eller hæmoragiske binyrer er observeret hos hunrotter behandlet i 2 år. Der er ikke konstateret teratogene virkninger hos mus eller kaniner. Den kliniske relevans af disse fund er ikke kendt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Sorbitol, flydende (ikke-krystalliserende) (E420)

Methylparahydroxybenzoat (E218)

Propylparahydroxybenzoat (E216)

Hindbærsmag [indeholder propylenglycol (E1520)]

Carmellosenatrium (E466)

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Ingen kendte.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter første åbning

Anvendes inden for 8 uger efter første åbning.

Leodizcol kan fortyndes med lige store mængder renset vand. Holdbarheden af den fortyndede opløsning er 14 dage, når den ikke opbevares over 25 ºC.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares over 30 ºC.

Opbevar flasken i yderkartonen for at beskytte den mod lys.

Må ikke nedkøles eller fryses.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

300 ml ravfarvet glasflaske (type III) med børnesikret og manipulationssikkert HDPE/PP-låg med en LDEPE-foring og en HDPE-ring.

Flasken er pakket i en papkarton, der indeholder en 1 ml og en 10 ml oral sprøjte (PP) og en sprøjteadapter. 1 ml-sprøjten er gradueret for hver 0,05 ml og skal bruges i et doseringsområde på op til 3 ml. 10 ml-sprøjten er gradueret for hver 0,5 ml og skal bruges i doseringsområdet på 3 ml og derover.

Pakningsstørrelser: 300 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Essential Pharma Limited

Vision Exchange Building

Triq it-Territorjals, Zone 1

Central Business District

CBD 1070 Birkirkara

Malta

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69941

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

12. september 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-