

 19. august 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Lionova, injektions-/infusionsvæske, opløsning**

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

29683

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lionova

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En ampul med 1 ml Lionova indeholder 0,05 mg baclofen (50 mikrogram/ml).

En ampul med 20 ml Lionova indeholder 10 mg baclofen (0,5 mg/ml).

En ampul med 5 ml Lionova indeholder 10 mg baclofen (2 mg/ml).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

En ampul med 1 ml (50 mikrogram/ml) indeholder 3,54 mg (0,15 mmol) natrium.

En ampul med 20 ml (0,5 mg/ml) indeholder 70,81 mg (3,08 mmol) natrium.

En ampul med 5 ml (2 mg/ml) indeholder 17,70 mg (0,77 mmol) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Klar og farveløs opløsning i ampuller med pH 5,0-7,0.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Voksne

Lionova er indiceret til patienter med alvorlig kronisk spasticitet, der er forårsaget af traume, multipel sklerose eller andre rygmarvslidelser, som ikke responderer på oralt baclofen eller andre orale spasmolytika, og/eller til patienter, der oplever uacceptable bivirkninger ved virksomme orale doser. Lionova er virksom hos patienter med alvorlig kronisk spasticitet af cerebral årsag, eksempelvis som følge af cerebral parese, hjernetraume eller cerebrovaskulær hændelse.

Pædiatrisk population

Intratekalt baclofen er indiceret til patienter i alderen 4 til <18 år med alvorlig kronisk spasticitet af spinal eller cerebral årsag (forbundet med traume, multipel sklerose eller andre rygmarvslidelser), som ikke responderer på orale spasmolytika (herunder oralt baclofen), og/eller til patienter, der oplever uacceptable bivirkninger ved virksomme orale doser.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

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

Intratekal administration af Lionova via et implanteret administrationssystem må kun foretages af læger med den nødvendige viden og erfaring. Pumpefremstillerens specifikke anvisninger i implantation, programmering og/eller genopfyldning af den implanterbare pumpe skal følges nøje.

Lionova 50 mikrogram/1 ml er beregnet til administration af enkelte bolustestdoser (via spinalkateter eller lumbalpunktur) og til kronisk brug i implanterbare pumper, der er egnet til kontinuerlig administration af Lionova 0,5 mg/ml eller 2 mg/ml i intratekalrummet (EU-certificerede pumper). For at fastlægge det optimale dosisskema skal hver patient gennemgå en indledende screeningsfase med intratekale bolusinjektioner, efterfulgt af en meget nøje tilpasset dosistitrering inden vedligeholdelsesbehandling.

**Test-, implantations- og dosistitreringsfaserne med intratekal administration skal foregå under indlæggelse af patienten på et hospital med særlig erfaring heri under tæt overvågning af velkvalificerede læger. Der skal være umiddelbar adgang til intensiv medicinsk behandling pga. risikoen for livstruende hændelser eller alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.8).**

Der må kun anvendes pumper af materialer, der er påvist at være forligelige med lægemidlet, og som har et indbygget bakteriefilter.

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

Opløsningen er stabil, isotonisk, pyrogen og antioxidantfri og har en pH-værdi på 5,0-7,0.

Hver ampul er kun beregnet til engangsbrug.

*Screeningsfase hos voksne*

Inden pumpeimplantation og påbegyndelse af kronisk infusion af baclofen skal patienterne udvise et positivt respons på intratekale testdoser i en indledende testfase. Sædvanligvis administreres der en bolustestdosis via lumbalpunktur eller et intratekalt kateter for at fremprovokere et respons. Patienterne skal være infektionsfri før screeningen, da tilstedeværelse 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 aspiration af cerebrospinalvæske for at opnå en passende blanding) over mindst ét minut. Et positivt respons består af en markant reduktion i muskeltonus og/eller spasmefrekvens og/eller spasmernes sværhedsgrad. Doseringen kan øges trinvist med 25 mikrogram ad gangen med intervaller på mindst 24 timer til en maksimal testdosis på 100 mikrogram, hvis responset er mindre end ønsket.

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

Virkningen af en enkelt intratekal dosis indtræder som regel 1/2 til 1 time efter administration. Den maksimale spasmolytiske virkning indtræder omkring 4 timer efter administration og varer mellem 4 og 8 timer. Tiden til indtræden af virkning, den maksimale virkning og virkningsvarigheden varierer fra patient til patient og er afhængig af doseringen, af symptomernes alvorlighedsgrad og af administrationsmåden og -hastigheden.

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

*Hos patienter, der ikke responderer på en testdosis på 100 mikrogram, bør der ikke gives yderligere dosisøgninger, og de bør ikke indstilles til behandling med kontinuerlig intratekal infusion.*

Der skal være umiddelbar adgang til genoplivningsudstyr og uddannet personale under screening, dosistitrering og genopfyldning.

Det er meget vigtigt at monitorere vejrtrækningen og hjertefunktionen i løbet af denne fase, især hos patienter med kardiopulmonal sygdom og respiratorisk muskelsvaghed og hos patienter, der bliver behandlet med benzodiazepiner eller opiater, idet de har større risiko for respirationsdepression (se pkt. 4.5).

*Screeningsfase i den pædiatriske population*

Den initiale testdosis til lumbalpunktur hos patienter i alderen 4 til <18 år bør være 25-50 mikrogram/dag baseret på barnets alder og størrelse. Hos patienter, der ikke responderer, kan dosen forøges med 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 vævet i brystvæggen eller abdominalvæggen. Implantation af pumper må kun foretages på hospitaler med erfaring i dette for at minimere risiciene i den perioperative fase.

Infektion kan øge risikoen for kirurgiske komplikationer og komplicere forsøg på at justere dosis.

Dosistitrering skal tilpasses nøje til den enkelt patient, idet der kan være stor forskel på responset på en given dosis fra patient til patient.

Hvis virkningsvarigheden af testdosen efter implantationen overstiger 12 timer, vælges denne dosis som den indledende daglige dosis. Hvis virkningsvarigheden af testdosen er kortere end 12 timer, skal den indledende daglige dosis være dobbelt så høj som testdosen. Dosen må ikke øges i de første 24 timer. Efter de første 24 timer justeres dosen langsomt på dagligt basis, indtil den ønskede virkning opnås.

Baclofens antispastiske virkning indtræder 6 til 8 timer efter opstart af kontinuerlige infusion, og den maksimale virkning indtræder i løbet af 24 til 48 timer.

**Voksne patienter med spasticitet af spinal årsag**

Efter de første 24 timer skal den daglige dosis til voksne langsomt øges med 10 % til 30 % ad gangen og kun én gang hver 24. time, indtil den ønskede kliniske virkning opnås.

**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 opnås.

Hvis der anvendes en programmerbar pumpe, bør doseringen kun justeres én gang pr. døgn. Hvis der anvendes ikke-programmerbare pumper med en kateterlængde, der afgiver 1 ml opløsning pr. dag, anbefales intervaller på 48 timer for at kunne vurdere reaktionen på den givne dosering. Hvis en betragtelig stigning i den daglige dosis ikke øger den kliniske virkning, skal pumpefunktionen og katetrets permeabilitet verificeres.

Hvis dosen er blevet signifikant øget uden tilsyneladende klinisk virkning, skal pumpefunktionen og katetrets åbenhed undersøges.

I testfasen og i titreringsperioden efter implantation skal patienterne holdes under tæt monitorering på et hospital med alt det nødvendige udstyr og personale. Der skal være umiddelbar adgang til genoplivningsudstyr i tilfælde af reaktioner, der truer den vitale prognose, eller indtræden af meget alvorlige bivirkninger. For at begrænse risiciene i den perioperative fase må pumpen kun implanteres på hospitaler med erfarent personale.

*Vedligeholdelsesbehandling hos voksne*

Det kliniske mål er at vedligeholde en muskeltonus, der er så tæt på normalen som muligt, og at minimere hyppigheden og alvorlighedsgraden af spasmer uden at fremkalde intolerable bivirkninger (se pkt. 4.8). Den laveste dosis, der fremkalder tilstrækkeligt respons, skal anvendes. Bibeholdelsen af nogen spasticitet er ønskelig for at undgå en følelse af "paralyse" hos patienten. Derudover kan en vis grad af muskeltonus og lejlighedsvise kramper bidrage til at understøtte kredsløbsfunktionen og muligvis forebygge dannelsen af dyb venetrombose.

Hos patienter med spasticitet af **spinal årsag** er **vedligeholdelse**sdosen til langvarig, kontinuerlig infusion af intratekalt baclofen normalt 300 til 800 mikrogram baclofen/dag. De laveste og højeste daglige doser, der er blevet registreret administreret til individuelle patienter i forbindelse med dosistitrering er henholdsvis 12 mikrogram og 2003 mikrogram (amerikanske studier). Der er begrænset erfaring med doseringer over 1000 mikro­gram/dag. I de første måneder af behandlingen skal doseringen tjekkes og justeres særligt ofte.

Hos patienter med spasticitet af **cerebral årsag** lå de **vedligeholdelse**sdoser, der blev indberettet i forbindelse med langvarig behandling med kontinuerlig intratekal infusion af Lionova, 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 har som regel brug for lavere doseringer (område: 24 til 1199 mikrogram/dag; middel: 274 mikrogram/dag).

*Indledende vedligeholdelsesbehandling i den pædiatriske population*

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

Administration

Baclofen administreres oftest som en kontinuerlig infusion umiddelbart efter implantation. Når patienten er stabiliseret, hvad angår den daglige dosis og funktionsstatus, og hvis pumpen gør det muligt, kan der iværksættes en mere kompleks indgivelsesmetode for at optimere kontrollen over spasticitet på forskellige tidspunkter af dagen. For eksempel kan patienter, der har flest kramper om aftenen/natten, have brug for en øgning af infusionshastigheden på 20 %. Ændringer i flowhastigheden skal programmeres til at starte to timer før den ønskede indtræden af den kliniske virkning.

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

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

Hvis en signifikant dosisøgning pludselig bliver nødvendig, er det et tegn på kateterkomplikation (buk, revne eller løsrivelse) eller pumpefejl.

For at forhindre kraftig svækkelse skal baclofendosen justeres forsigtigt i tilfælde, hvor der er brug for spasticitet for at bibeholde funktion.

Omkring 5 % af de patienter, der får langvarig behandling, bliver refraktære over for dosisøgning. Dette kan skyldes behandlingssvigt. Der foreligger utilstrækkelig erfaring til at kunne give anbefalinger vedrørende håndtering af behandlingssvigt. Undertiden er dette fænomen dog blevet behandlet på hospitaler med en "lægemiddelpause", der består af en gradvis nedsættelse af intratekalt baclofen i en periode på 2 til 4 uger og et skift til alternative metoder til behandling af spasticitet. Efter denne periode kan følsomheden over for intratekalt baclofen være genoprettet. Behandlingen bør genoptages med den indledende infusionsdosis efterfulgt af en titreringsfase for at undgå overdosering. Dette skal igen foregå under indlæggelse.

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

Der skal udføres regelmæssige kontrol af den terapeutiske virkning og bivirkninger ved Lionova i hele behandlingsperioden. Disse kontroller kan udføres hyppigere i titreringsfasen end i fasen med kronisk vedligeholdelsesbehandling. Det skal regelmæssigt kontrolleres, at infusionssystemet fungerer korrekt. Lokal infektion eller katetersvigt kan forårsage afbrydelser i den intratekale indgivelse af baclofen med livstruende konsekvenser (se pkt. 4.4).

Seponering af behandlingen

Med undtagelse af akutte overdoseringstilfælde (se pkt. 4.9), skal behandling med baclofen altid seponeres ved gradvise dosisreduktioner. Baclofen må ikke seponeres pludseligt (se pkt. 4.4).

Seponeringssymptomer

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 årsagen til seponering, og i sjældne tilfælde kan disse forværres til kramper/status epilepticus, rhabdomyolyse, svigt af flere organer og dødsfald (se pkt. 4.4).

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

Behandling i tilfælde af seponeringssymptomer

Hurtig og korrekt diagnosticering og behandling på en akut- eller intensivafdeling er vigtig for at forhindre potentielt livstruende virkninger på centralnervesystemet og systemiske virkninger som følge af seponering af intratekalt baclofen (se pkt. 4.4).

Særlige patientgrupper

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

*Nedsat leverfunktion*

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

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke foretaget studier hos patienter med nedsat nyrefunktion i baclofenbehandling. Hos patienter med nedsat nyrefunktion kan det være nødvendigt at reducere dosen under hensyntagen til 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 under 4 år er ikke klarlagt.

Implantationen af pumpen kræver en vis kropsstørrelse.

Intratekal administration af baclofen i den pædiatriske population må kun ordineres af speciallæger med den nødvendige viden og erfaring.

Der er begrænset erfaring hos børn under 4 år.

*Ældre patienter (≥ 65 år)*

I forbindelse med kliniske studier er visse patienter over 65 år blevet behandlet med baclofen, uden at der blev observeret særlige problemer. Erfaringen med baclofen-tabletter viser imidlertid, at bivirkninger kan optræde hyppigere i denne patientgruppe. Ældre patienter skal derfor monitoreres nøje for udvikling af bivirkninger.

Administration: Særlige specifikationer

Lionova 0,5 mg/ml og 2 mg/ml er beregnet til anvendelse i infusionspumper. Den koncentration, der skal anvendes, afhænger af dosisbehovet og pumpereservoirets størrelse.

Se fremstillerens vejledning, der indeholder alle specifikke anbefalinger.

Den nødvendige koncentration af baclofen i forbindelse med fyldning af pumpen afhænger af den totale daglige dosis og af pumpens infusionshastighed. Hvis der er brug for andre baclofen-koncentrationer end 50 mikrogram/ml, 0,5 mg/ml eller 2 mg/ml, kan Lionova ampuller fortyndes til en lavere koncentration; fortyndingen skal udføres under aseptiske forhold med steril natriumchlorid injektionsvæske, opløsning 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.
* Behandlingsresistent epilepsi.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Baclofen må kun administreres med særlig forsigtighed til patienter med:

- Nedsat CSV-cirkulation pga. passageindsnævring.

- Epilepsi eller andre cerebrale krampesygdomme.

- Symptomer på bulbær paralyse eller delvis paralyse af respirationsmusklerne.

- Akutte eller kroniske forvirringstilstande.

- Psykotiske tilstande, skizofreni eller Parkinsons sygdom.

- Dysrefleksi i det autonome nervesystem i anamnesen.

- Cerebrovaskulært og respiratorisk svigt.

- Overaktiv lukkemuskel i blæren.

- Nedsat nyrefunktion.

- Peptiske mavesår.

- Alvorligt nedsat leverfunktion.

Patienter i behandling med Lionova og med risikofaktorer for selvmord bør være under nøje observation. Patienter (og omsorgspersoner for patienter) bør informeres om behovet for observation af klinisk forværring, selvmordsadfærd, selvmordstanker eller andre usædvanlige adfærdsændringer, og om straks at søge lægehjælp, hvis disse symptomer viser sig (se pkt. 4.8).

Patienter med spasticitet på grund af hovedtraume bør ikke overgå til langvarig behandling med intratekalt baclofen, før symptomerne på spasticitet er stabile (dvs. mindst et år efter traumet).

Børn skal have en tilstrækkelig kropsmasse til at modtage den implanterbare pumpe til kronisk infusion. Brug af intratekalt baclofen i den pædiatriske population bør kun ordineres af speciallæger med den nødvendige viden og erfaring. Der er meget begrænsede kliniske data vedrørende sikkerheden og virkningen af brug af intratekalt baklofen hos børn under fire år.

|  |
| --- |
| **Test-, implantations- og dosistitreringsfasen af intratekal behandling skal foregå på hospitalet under tæt medicinsk overvågning af velkvalificerede læger på afdelinger med specifik erfaring for at sikre kontinuerlig monitorering af patienterne.****På grund af risikoen for livstruende hændelser eller alvorlige bivirkninger skal der være umiddelbar adgang til egnede faciliteter til intensiv behandling. Der skal træffes egnede forholdsregler før behandlingsstarten.****Efter genopfyldning af pumpen skal patienten overvåges i 24 timer. En læge skal stå til hurtig rådighed i denne periode.****I tilfælde af brat seponering af den intratekale indgivelse af baclofen kan der opstå sequelae såsom høj feber, ændringer i mentaltilstand, øget spasticitet som et reboundfænomen og muskelstivhed, uanset årsagen til seponering. I sjældne tilfælde kan disse forværres til kramper/status epilepticus, rhabdomyolyse, svigt af flere organer og dødsfald.****For at forhindre pludselige afbrydelser i den intratekale administration af baclofen skal der udvises særlig opmærksomhed, hvad angår korrekt programmering og monitorering af infusionspumpen, tidsskemaer og procedurer for genopfyldning af pumpen og pumpens alarmsignaler. Patienterne og deres omsorgspersoner skal instrueres i nødvendigheden af at overholde de planlagte aftaler til genopfyldning og om de tidlige seponeringssymptomer. Der skal holdes særligt øje med patienter med en åbenbar risiko (f.eks. patienter med rygmarvsskader i området omkring sjette thorakale vertebra eller højere, patienter, der har svært ved at gøre sig forståelige, eller patienter, der allerede har oplevet seponeringssymptomer efter seponering af oralt eller intratekalt baclofen).****Producenterne af infusionssystemer giver særlige anvisninger i programmering og genopfyldning af pumperne, og disse skal følges nøje. Der er kun erfaring med kontinuerlig intratekal infusion af baclofen ved brug af én bestemt pumpemodel. Der foreligger ingen dokumenteret erfaring med andre implanterbare pumpesystemer.** |

Forhåndsbetingelserne for behandling med intratekalt baclofen 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.

Inden der iværksættes behandling med baclofen, skal eventuel utilfredsstillende behandling med andre antispastiske lægemidler nedtrappes.

Medicinsk support

Infusionssystemet må ikke implanteres, før patientens reaktion på de enkelte intratekale injektioner af baclofen 50 mikrogram/1 ml er tilstrækkeligt klarlagt. Den første intratekale administration, implantationen af infusionssystemet og den første infusion og dosistitrering af baclofen er forbundet med risici, såsom CNS-suppression, kardiovaskulært kollaps og respirationsinsufficiens. Disse trin skal derfor udføres, mens patienten er indlagt, og der skal være umiddelbar adgang til intensiv, medicinsk behandling, og anvisningerne vedrørende dosering og administration skal overholdes. Der skal være umiddelbar adgang til nødvendige faciliteter og nødvendig støtte til genoplivning i tilfælde af livstruende symptomer. Den behandlende læge skal have særlig erfaring i behandling med intratekal administration og relaterede infusionssystemer.

Patientmonitorering

Efter kirurgisk implantation af pumpen, og særligt i den indledende fase med 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. Det er især vigtigt, at alle disse personer kender symptomerne på overdosering eller brat afbrydelse af medicintilførslen, og de foranstaltninger, der skal træffes i sådanne tilfælde, og at de ved, hvordan pumpen og implantationsstedet skal plejes.

Inflammatorisk ansamling ved spidsen af det implanterede kateter:

Der er rapporteret om tilfælde af inflammatoriske ansamlinger ved spidsen af det implanterede kateter, som kan resultere i alvorlig, neurologisk svækkelse. En årsagssammenhæng med intratekalt baclofen er ikke klarlagt. De hyppigste symptomer forbundet med inflammatoriske ansamlinger er: 1) nedsat terapeutisk respons (forværret spasticitet, tilbagefald af spasticitet, der tidligere var velkontrolleret, seponerings­symptomer, ringe 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 minder om de symptomer, som patienter med alvorlig spasticitet kan opleve i forbindelse med 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 infektionsfri før implantation af pumpen, da tilstedeværelse af infektion kan øge risikoen for kirurgiske komplikationer. Desuden kan en systemisk infektion komplicere forsøg på at justere dosis.

Genopfyldning af pumpens reservoir

Genopfyldning af pumpens reservoir skal udføres af særligt oplærte læger i henhold til anvisningerne fra pumpeproducenten. Intervallerne for genopfyldning skal beregnes omhyggeligt for at undgå tørlægning af reservoiret, hvilket kan resultere i tilbagevendende svær spasticitet (se afsnittet "Seponeringsfænomen").

Opfyldningen skal ske under strengt aseptiske forhold for at forhindre mikrobiologisk kontaminering og infektioner. Hver genopfyldning og enhver manipulation af pumpens reservoir skal efterfølges af en observationsfase i henhold til den kliniske situation. Der skal udvises ekstrem forsigtighed ved opfyldning af implanterede pumper, der er udstyret med en adgangsport med direkte adgang til det intratekale kateter. Direkte injektion i kateteret gennem adgangsporten kan medføre livstruende overdosering.

Supplerende overvejelser vedrørende dosisjustering

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

Seponeringsfænomen (herunder tilfælde af defekt kateter eller defekt medicinsk udstyr)

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

Alle patienter i intratekal baclofenbehandling har en potentiel 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 i tegn og symptomer på seponering af baclofen, især de symptomer, der forekommer i den tidlige fase.

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

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

I de fleste tilfælde forekommer seponeringssymptomerne i løbet af nogle 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 og defekt medicinsk udstyr (se pkt. 4.8). Der er rapporteret komplikationer med det medicinske udstyr, som medførte ændret tilførsel af lægemidlet. I nogle tilfælde har dette ført til seponeringssymptomer, herunder død. Der henvises til mærkningen af det medicinske udstyr for detaljer. For at forhindre pludselig afbrydelse af intratekal administration af baclofen skal der udvises særlig opmærksomhed, hvad angår korrekt programmering og monitorering af infusionssystemet, tidsskemaer og procedurer for genopfyldning af pumpen samt pumpens alarmsignaler.

Behandling af seponerings-/ophørssymptomer

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

Nedsat nyrefunktion

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

Ældre patienter ≥ 65 år

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

Natrium

*50 mikrogram/ml (ampul à 1 ml)*

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

*0,5 mg/ml (ampul à 20 ml)*

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

*2 mg/ml (ampul à 5 ml)*

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

Skoliose

Der er blevet rapporteret om nyopstået skoliose eller forværring af eksisterende skoliose, hos patienter i behandling med Lionova. Tegn på skoliose skal monitoreres under behandling med Lionova.

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

Der er ikke udført interaktionsstudier.

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

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

Alkohol og andre stoffer, der påvirker CNS

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

Tricykliske antidepressiva

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

Antihypertensiva

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

Levodopa/dopa-decarboxylasehæmmere

Samtidig anvendelse af oralt baclofen og levodopa/dopa-decarboxylasehæmmere 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-decarboxylasehæmmere.

Morfin

Kombineret brug af morfin og intratekalt baclofen har været ansvarlig for ét tilfælde af hypotension.

Det kan ikke udelukkes, at respiratoriske forstyrrelser eller CNS-forstyrrelser også kan forekomme i sådanne tilfælde. 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 intratekalt baclofen 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 får intratekalt baclofen.

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er begrænsede data fra anvendelse af intratekalt baclofen 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 under graviditet, medmindre den forventede fordel for moderen opvejer de mulige risici for barnet.

Fertilitet

Dyreforsøg indikerer, at intratekalt indgivet baclofen sandsynligvis ikke påvirker fertiliteten (se pkt. 5.3). Der eksisterer ingen data, der giver anledning til specielle anbefalinger for kvinder i den fertile alder.

Amning

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

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

Mærkning.

Evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner kan være betragteligt nedsat under behandling med intratekalt indgivet baclofen. Indtagelse af alkohol øger denne påvirkning endnu mere.

Der er rapporteret om hæmmende virkninger på centralnervesystemet (CNS), såsom døsighed og sedation, hos visse patienter i intratekal behandling med baclofen. Andre nævnte hændelser omfatter ataksi, hallucinationer, diplopi og abstinenssymptomer.

På grund af disse bivirkninger, har Lionova stor indflydelse på evnen til at føre motorkøretøjer og betjene maskiner. Patienter, der oplever disse bivirkninger, bør frarådes at køre bil og betjene maskiner.

Hos patienter i intratekal baclofenbehandling 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. 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).

| **Frekvens****Organklasse** | **Meget almindelig** **(≥ 1/10)** | **Almindelig** **(≥ 1/100 til < 1/10)** | **Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)** | **Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden­værende data)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Metabolisme og ernæring  |  | Nedsat appetit. | Dehydrering. |  |  |
| Psykiske forstyrrelser  |  | Depression, konfusion, desorienter-ing, agitation, angst. | Selvmords-tanker, selvmordsforsøg (se pkt. 4.4), hallucinationer, paranoia, dysfori, euforisk humør. |  |  |
| Nervesystemet  | Døsighed. | Kramper, letargi, dysartri, hovedpine, paræstesi, søvnløshed, sedation, svimmelhed.Kramper og hovedpine forekommer hyppigere hos patienter med cerebral spasticitet. | Ataksi, hypotermi, dysfagi, hukommelses­forringelse, nystagmus.  |  |  |
| Øjne  |  | Akkommo-dations-forstyrrelser med sløret syn eller diplopi.  |  |  |  |
| Hjerte  |  |  | Bradykardi. |  |  |
| Vaskulære sygdomme  |  | Ortostatisk hypotension. | Dyb venetrombose, hypertension, rødmen, bleghed. |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum  |  | Respirations-depression, aspiration- pneumoni, dyspnø, bradypnø. |  |  |  |
| Mave-tarm-kanalen  |  | Opkastning, forstoppelse, diarré, kvalme, mundtørhed, forøget spytafsond-ring. Kvalme og opkastning forekommer hyppigere hos patienter med cerebral spasticitet. | Ileus, hypogeusi. |  |  |
| Hud og subkutane væv  |  | Urticaria, pruritus. | Alopeci, hyperhidrose. |  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv  | Hypotoni. | Hypertoni, asteni. |  |  | Skoliose. |
| Nyrer og urinveje  |  | Urinretention, urininkon-tinens. Urinretention forekommer hyppigere hos patienter med cerebral spasticitet. |  |  |  |
| Det reproduktive system og mammae  |  | Seksuel dysfunktion. |  |  | Erektil dysfunk-tion. |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:  |  | Perifert ødem, ansigtsødem, smerte, pyreksi, kulderystelser. |  | Livstruende seponerings­symptomer grundet behandlings­svigt. |  |

En pålidelig årsagssammenhæng mellem de observerede bivirkninger og administration af intratekalt baclofen er ikke altid mulig, da nogle af de observerede bivirkninger også kan være symptomer på den underliggende sygdom, der behandles. Særligt hyppigt forekommende bivirkninger som svimmelhed, fortumlethed, døsighed, hovedpine, kvalme, fald i blodtryk samt muskelsvækkelse skyldes sædvanligvis 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 % af de patienter med multipel sklerose, der blev behandlet med oralt 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 en del af 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. Der er rapporteret komplikationer med det medicinske udstyr, som medførte ændret tilførsel af lægemidlet, hvilket medførte seponeringssymptomer, herunder død (se pkt. 4.4). Der henvises til mærkningen af det medicinske udstyr for detaljer.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

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

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

Tegn på overdosering kan indtræde 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.

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

Symptomer

Udtalt muskelhypotoni, fortumlethed, svimmelhed, døsighed, sedation, kramper, bevidsthedstab, hypotermi, udtalt spytafsondring, kvalme og opkastning.

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

Behandling

Der er ikke nogen specifik modgift til behandling af overdosering af baclofen. Generelt bør følgende trin følges:

* 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.
* Hvis lumbalpunktur ikke er kontraindiceret, kan der udtrækkes 30 til 40 ml af cerebrospinalvæsken for at reducere koncentrationen af baclofen i cerebrospinalvæsken.
* Opretholdelse af den kardiovaskulære funktion.
* Hvis der opstår kramper, skal intravenøst diazepam administreres forsigtigt

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

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 udøver en antinociceptiv virkning. Ved neurologiske sygdomme forbundet med spasmer i skeletmusklerne, udtrykker den kliniske virkning af baclofen sig som en gavnlig virkning på muskelkontraktioner og udtalt lindring af smertefulde spasmer, automatisme og klonus. Baclofen forbedrer patienternes mobilitet og dermed deres selvstændighed og letter fysioterapi. Hos både mennesker og dyr er det blevet påvist, at baclofen har generelle undertrykkende egenskaber på centralnervesystemet, som forårsager sedation, døsighed og respirationsdepression og kardiovaskulær depression. Baclofen har muligvis også en dosisafhængig hæmmende effekt på erektil funktion hos mænd.

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, det maksimale respons og virknings­varigheden kan variere hos individuelle patienter, afhængigt af dosen og symptomernes alvorlighedsgrad.

Kontinuerlig infusion

Den antispastiske virkning af intratekalt baclofen 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 vedrørende intratekalt indgivet baclofen skal fortolkes, skal der tages højde for virkningerne af den langsomme CSV-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 ved oral administration.

Fordeling

Efter en enkelt intratekal bolusinjektion/hurtig infusion varierer fordelingsvolumenet (beregnet ud koncentrationen i CSV) fra 22 ml til 157 ml. Middelværdien på omkring 75 ml svarer ca. til menneskets CSV-volumen og tyder på, 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 i løbet af 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 kvantificeringsgrænser. Under intratekal infusion overskrider plasmakoncentrationen ikke 5 nanogram/ml, hvilket bekræfter, at baclofen kun passerer blod-hjerne-barrieren langsomt.

Elimination

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

Efter såvel en enkelt bolusinjektion som efter kontinuerlig infusion i det spinale subaraknoidalrum via en implanteret pumpe er middelværdien for CSV-clearance omkring 30 ml/time (hvilket svarer til den fysiologiske omsætningshastighed af CSV).

Således bliver mængden af baclofen, der infunderes over 24 timer, næsten helt elimineret med CSV i den samme tidsperiode. Systemisk baclofen elimineres næsten udelukkede via 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 eliminationsveje betragtes ikke som signifikante i henhold til oplysningerne, der pt. 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 patienter (≥ 65 år)

Der foreligger ingen farmakokinetiske data vedrørende intratekal administration af baclofen til ældre patienter. Når en enkelt dosis af den orale formulering administreres, tyder data på, at ældre patienter har en langsommere elimination, men samme systemiske eksponering for baclofen som 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 (i alderen 8-18 år), der modtog kronisk intratekal baclofen infusion i doser på 77-400 mikrogram/ml, havde plasmakoncentrationer på 11 nanogram/ml eller derunder.

Nedsat leverfunktion

Der foreligger ingen farmakokinetiske data vedrørende administration af baclofen hos patienter med nedsat leverfunktion. Da leveren ikke spiller en signifikant rolle i fordelingen af baclofen, er farmakokinetikken sandsynligvis ikke signifikant anderledes hos patienter med nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Lokal tolerance

Der er ikke set tegn på lokal irritation eller inflammation i histologiske undersøgelser i studier med kontinuerlig intratekal infusion af baclofen hos 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

Genotoksicitetstest *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 hypertrofiske og/eller hæmoragiske binyrer. Den kliniske relevans af disse resultater er ukendt.

Reproduktionstoksicitet

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

Baseret på orale studier hos rotter er det usandsynligt, at intratekalt indgivet baclofen har bivirkninger på den prænatale eller postnatale udvikling.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ampuller med baclofen injektions-/infusionsvæske, opløsning må ikke blandes med andre infusions-/injektionsvæsker (se pkt. 6.6).

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

**6.3 Opbevaringstid**

 Ampul à 1 ml (50 mikrogram/ml): 3 år.

Ampul à 5 ml (2 mg/ml): 3 år.

Ampul à 20 ml (0,5 mg/ml): 4 år.

Efter første åbning: Bør anvendes straks.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Ampul af farveløst glas type I.

Pakningsstørrelser

*50 mikrogram/ml:* 5 ampuller á 1 ml.

*0,5 mg/ml:* 1 ampul á 20 ml.

*2 mg/ml:* 1 ampul á 5 ml og 5 ampuller á 5 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.

Baclofen injektions-/infusionsvæske, opløsning er beregnet til intratekal injektion eller kontinuerlig infusion.

Ampullerne er kun beregnet til engangsbrug.

Fortyndingsvejledning

Hvis patienten har brug for andre koncentrationer end 50 mikrogram/ml, 0,5 mg/ml eller 2 mg/ml, skal baclofen injektions-/infusionsvæske, opløsning fortyndes med steril isotonisk natriumchloridopløsning til injektion uden konserveringsmiddel under aseptiske forhold.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Alternova A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

50 mikrog/ml: 55626

0,5 mg/ml: 55627

2 mg/ml: 55628

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. februar 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

19. august 2024