

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gablofen 0,05 mg/ml oplossing voor injectie / infusie in een voorgevulde spuit  
Gablofen 0,5 mg/ml oplossing voor injectie / infusie in een voorgevulde spuit  
Gablofen 1 mg/ml oplossing voor injectie / infusie in een voorgevulde spuit  
Gablofen 2 mg/ml oplossing voor injectie / infusie in een voorgevulde spuit

Gablofen 0,5 mg/ml oplossing voor injectie / infusie  
Gablofen 1 mg/ml oplossing voor injectie / infusie  
Gablofen 2 mg/ml oplossing voor injectie / infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### *Gablofen 0,05 mg/ml*

Elke ml bevat 0,05 mg (50 microgram) baclofen.  
Elke voorgevulde spuit van 1 ml bevat 0,05 mg (50 microgram) baclofen.

### *Gablofen 0,5 mg/ml*

Elke ml bevat 0,5 mg (500 microgram) baclofen.  
Elke voorgevulde spuit van 20 ml bevat 10 mg (10.000 microgram) baclofen.  
Elke injectieflacon van 20 ml bevat 10 mg (10.000 microgram) baclofen.

### *Gablofen 1 mg/ml*

Elke ml bevat 1 mg (1.000 microgram) baclofen.  
Elke voorgevulde spuit van 20 ml bevat 20 mg (20.000 microgram) baclofen.  
Elke injectieflacon van 20 ml bevat 20 mg (20.000 microgram) baclofen.

### *Gablofen 2 mg/ml*

Elke ml bevat 2 mg (2.000 microgram) baclofen.  
Elke voorgevulde spuit van 20 ml bevat 40 mg (40.000 microgram) baclofen.  
Elke injectieflacon van 20 ml bevat 40 mg (40.000 microgram) baclofen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie / infusie.

Heldere, kleurloze oplossing.

pH: 5,5-7,5

Osmolaliteit: 255 mosmol/kg-320 mosmol/kg

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Gablofen is geïndiceerd voor gebruik bij patiënten met ernstige chronische spasticiteit als gevolg van trauma, multipale sclerose of andere aandoeningen van het ruggenmerg, die niet reageren op oraal baclofen of andere oraal toegediende spasmolytica, en/of patiënten die onaanvaardbare bijwerkingen ondervinden bij effectieve orale doses. Gablofen is effectief bij patiënten met ernstige chronische spasticiteit van cerebrale oorsprong als gevolg van bijvoorbeeld cerebrale parese, hersentrauma of cerebrovasculair accident.

### *Pediatrische patiënten*

Gablofen is geïndiceerd voor gebruik bij patiënten in de leeftijd van 4 tot 18 jaar met ernstige chronische spasticiteit van spinale of cerebrale oorsprong (gerelateerd aan letsel, multipale sclerose of andere aandoeningen van het ruggenmerg) die niet reageren op oraal toegediende spasmolytica (waaronder oraal baclofen) en/of die onaanvaardbare bijwerkingen ondervinden bij effectieve orale doses.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De werkzaamheid van baclofen intratheaal is aangetoond in klinisch onderzoek met een EU-gecertificeerd pompje. Dit is een implanteerbaar toedieningssysteem met een hervulbaar reservoir dat subcutaan wordt geïmplanteerd, doorgaans in de buikwand. Het instrument is verbonden met een intratheciale katheter die subcutaan in de subarachnoïdale ruimte steekt.

Intratheciale toediening van Gablofen via een geïmplanteerd afgiftesysteem mag uitsluitend worden uitgevoerd door artsen met de noodzakelijke kennis en ervaring. Specifieke instructies voor implantatie, programmering en/of bijvulling van het implanteerbare pompje worden gegeven door de fabrikanten van de pomp. Men dient deze instructies strikt op te volgen.

### Dosering

Gablofen 50 microgram/1 ml is bedoeld voor toediening in enkelvoudige bolus-testdoses (via een spinale katheter of lumbale punctie) en, voor chronisch gebruik, via implanteerbare pompjes die geschikt zijn voor continue toediening van Gablofen 500 microgram/ml, 1.000 microgram/ml of 2.000 microgram/ml in de intratheciale ruimte (EU-gecertificeerde pompjes). Voor het vaststellen van het optimale doseringsschema is het nodig dat iedere patiënt een eerste screeningsfase met intratheciale bolus ondergaat, gevolgd door een zeer zorgvuldig uitgevoerde individuele dosistitratie voorafgaand aan onderhoudstherapie.

**De testfase, implantatie en dosistitratiefase van de intratheciale toediening moeten bij gehospitaliseerde patiënten worden uitgevoerd in centra met specifieke ervaring met nauwlettend medisch toezicht door artsen met relevante kwalificaties. Intensieve medische zorg dient direct beschikbaar te zijn, vanwege mogelijke levensbedreigende voorvallen of ernstige bijwerkingen.**

Alleen pompjes die vervaardigd zijn van materiaal waarvan bekend is dat het verenigbaar is met het product en die voorzien zijn van een in-line bacteriële retentiefilter mogen worden gebruikt.

Voordat Gablofen wordt toegediend, dient de subarachnoïdale ruimte van patiënten met posttraumatische spasticiteit op klinische indicatie met een geschikte beeldvormingstechniek (myelografie) te worden onderzocht. Indien radiologische tekenen van arachnoïditis worden gevonden, mag behandeling met Gablofen niet worden ingesteld.

Voordat Gablofen wordt toegediend, dient te worden gecontroleerd of de oplossing helder en kleurloos is. Alleen heldere oplossingen waar vrijwel geen partikels in aanwezig zijn, mogen worden gebruikt. Als de oplossing duidelijk troebel of verkleurd is, mag de oplossing niet worden gebruikt en moet worden weggegooid.

De oplossing is stabiel, isotoon, pyrogeenvrij en vrij van antioxidanten en heeft een pH-waarde van 5,5-7,5.

Elke voorgevulde spuit is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Elke injectieflacon is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

### Screeningsfase bij volwassenen

Voordat het pompje wordt geïmplanteerd en continue infusie van baclofen wordt gestart, moet de patiënt in een initiële testfase een positieve respons op een intratheciale testdosis vertonen. Doorgaans wordt een bolus-testdosis via een lumbale punctie of via een intratheciale katheter toegediend om een

respons op te wekken. Patiënten mogen voorafgaand aan de screening geen infecties hebben, omdat een systemische infectie een accurate beoordeling van de respons kan belemmeren.

De initiële testfase mag alleen worden uitgevoerd met een oplossing met lage concentratie, die 50 microgram baclofen in 1 ml bevat.

De screeningsprocedure verloopt als volgt. De gebruikelijke initiële testdosis is voor volwassenen 25 of 50 microgram. Deze dosis wordt langzaam door barbotage (alternerend baclofen intrathecally toedienen en cerebrospinaal vocht onttrekken om een goede menging te verkrijgen) in de intrathecally ruimte toegediend over een periode van minimaal één minuut. Een positieve respons bestaat uit een significante daling van de spierspanning en/of van de frequentie en/of de ernst van de spasmen. De dosering kan, als de respons minder is dan gewenst, met intervallen van ten minste 24 uur met stappen van 25 microgram worden verhoogd tot een maximale testdosering van 100 microgram.

Na elke bolusinjectie moet de patiënt gedurende 4 tot 8 uur onder medisch toezicht blijven. De werking van een enkelvoudige intrathecally dosis treedt doorgaans ½ tot 1 uur na de toediening in. Het maximale spasmolytische effect wordt ongeveer 4 uur na de toediening bereikt en houdt ongeveer 4 tot 8 uur aan. De tijd tot begin van de werking, de werkingspiek en de werkingsduur variëren van patiënt tot patiënt en zijn afhankelijk van de dosering, de ernst van de symptomen en de wijze en snelheid van toediening.

Er bestaat een grote variabiliteit in de gevoeligheid voor intrathecally baclofen tussen patiënten. Tekenen van ernstige overdosering (coma) zijn waargenomen bij een volwassene na een enkelvoudige testdosis van 25 microgram.

*Bij patiënten die niet reageren op een testdosis van 100 microgram mag de dosis niet verder verhoogd worden. Zij mogen ook niet in aanmerking komen voor continue intrathecally infusie.*

Er moeten reanimatie-apparatuur en getrainde medewerkers beschikbaar zijn tijdens screening, dosistitratie en hervullingen.

Het monitoren van de ademhalingsfunctie en hartfunctie is essentieel tijdens deze fase, vooral bij patiënten met cardiopulmonale ziekte en zwakheid van de ademhalingsspieren of bij patiënten die werden behandeld met benzodiazepinepreparaten of opiaten; deze patiënten hebben een hoger risico van ademhalingsdepressie.

#### Screeningsfase bij pediatrie patiënten

De aanbevolen testdosis voor de initiële lumbale punctie is voor patiënten van 4 tot 18 jaar 25 – 50 microgram/dag, langzaam via barbotage in de intrathecally ruimte toegediend over een periode van minimaal één minuut. Bij patiënten die geen respons vertonen, mag de dosis elke 24 uur met 25 microgram/dag worden verhoogd. De maximale screeningsdosis mag bij pediatrie patiënten niet hoger zijn dan 100 microgram/dag.

#### Dosistitratiefase

Wanneer de responsiviteit van de patiënt op baclofen eenmaal is vastgesteld, kan een intrathecally infusie worden ingesteld. Baclofen wordt meestal toegediend met een infusiepompje dat in het weefsel van de borst-of buikwand wordt geïmplanteerd. De implantatie van het pompje mag alleen worden uitgevoerd in ervaren centra om de risico's in de perioperatieve fase te minimaliseren.

Infectie kan het risico van chirurgische complicaties verhogen en pogingen om de dosis aan te passen compliceren.

Het is noodzakelijk om de dosistitratie zeer zorgvuldig en afgestemd op de patiënt uit te voeren, omdat er bij een gegeven dosis grote verschillen in respons kunnen zijn tussen patiënten.

Na de implantatie wordt, als de werkingsduur van de testdosis langer was dan 12 uur, deze testdosis gekozen als de initiële dagelijkse dosis. Als de werkingsduur van de testdosis korter was dan 12 uur, dan is de initiële dagelijkse dosis tweemaal de testdosis. De dosis mag in de eerste 24 uur niet worden

verhoogd. Na de eerste 24 uur wordt de dosis dagelijks langzaam aangepast totdat het gewenste effect is bereikt.

De spasmolytische werking van baclofen treedt 6 tot 8 uur na het begin van de continue infusie in en bereikt binnen 24 tot 48 uur zijn maximum.

**Volwassen patiënten met spasticiteit van spinale oorsprong:** Na de eerste 24 uur dient de dagelijkse dosis bij volwassenen langzaam met stappen van 10% tot 30% te worden verhoogd, eenmaal per 24 uur, totdat het gewenste klinische effect is bereikt.

**Volwassen patiënten met spasticiteit van cerebrale oorsprong:** Na de eerste 24 uur dient de dagelijkse dosis langzaam met 5% tot 15% te worden verhoogd, eenmaal per 24 uur, totdat het gewenste klinische effect is bereikt.

Bij gebruik van een programmeerbaar pompje wordt aangeraden om de dosering alleen eenmaal in elke periode van 24 uur aan te passen. Bij niet-programmeerbare pompjes met een katheter van 76 cm die 1 ml oplossing per dag afgeeft, worden intervallen van 48 uur aanbevolen om in staat te zijn om de respons op de dosering te beoordelen. Als een aanzienlijke verhoging van de dagelijkse dosis de klinische werking niet verhoogt, dan dienen de werking van de pomp en de permeabiliteit van de katheter gecontroleerd te worden.

Zowel in de testfase als in de titratieperiode na de implantatie dienen patiënten nauwlettend te worden gevolgd in een instelling met alle noodzakelijke apparatuur en personeel. Reanimatie-apparatuur moet direct stand-by zijn voor het geval dat reacties optreden die de vitale prognose bedreigen of dat zeer ernstige bijwerkingen ontstaan. Om de risico's in de perioperatieve fase te beperken, mag het pompje alleen worden geïmplanteed in centra met ervaren personeel.

#### Onderhoudstherapie bij volwassenen

Het klinische doel is om de spierspanning zo normaal mogelijk te houden en om de frequentie en ernst van spasmen tot een minimum te beperken zonder onaantoonbare bijwerkingen te induceren. De laagste dosis die een adequate respons induceert, dient te worden gebruikt. Retentie van enige spasticiteit is wenselijk om een gevoel van "verlamming" bij de patiënt te vermijden. Bovendien kan enige mate van spierspanning en occasionele spasmen helpen om de bloedsomloop te ondersteunen en mogelijk de vorming van diepe veneuze trombose te voorkomen.

Bij patiënten met spasticiteit van **spinale oorsprong is de onderhoudsdosering** voor langdurige continue infusie van intrathecaal baclofen normaal 300 tot 800 microgram baclofen/dag. De laagste en hoogste dagelijkse doses waarvan is vastgelegd dat ze tijdens dosistitratie aan individuele patiënten zijn toegediend, zijn respectievelijk 12 microgram en 2.003 microgram (Amerikaanse onderzoeken). De ervaring met doseringen hoger dan 1.000 microgram/dag is beperkt. In de eerste paar maanden van de behandeling moet de dosering extra vaak worden gecontroleerd en aangepast.

Bij patiënten met spasticiteit van **cerebrale oorsprong variëren de onderhoudsdoseringen** die zijn gerapporteerd voor langdurige behandeling met continue intrathecale infusie van Gablofen van 22 tot 1.400 microgram baclofen per dag, met gemiddelde dagelijkse doses van 276 microgram na een observatieperiode van 1 jaar en 307 microgram na 2 jaar. Kinderen jonger dan 12 jaar hebben meestal lagere doseringen nodig (bereik: 24 tot 1.199 microgram/dag; gemiddelde: 274 microgram/dag).

#### Initiële onderhoudstherapie bij pediatrische patiënten

Bij kinderen in de leeftijd van 4 tot 18 jaar met spasticiteit van cerebrale en spinale oorsprong varieert de initiële onderhoudsdosis voor langdurige, continue infusie van baclofen van 25 tot 200 microgram/dag (mediane dosis: 100 microgram/dag). De totale dagelijkse dosis lijkt gedurende het eerste jaar van de behandeling te stijgen. Daarom dient de onderhoudsdosis op basis van de individuele klinische respons te worden aangepast. De ervaring met doses hoger dan 1.000 microgram/dag is beperkt.

#### Wijze van toediening

Baclofen wordt meestal direct na implantatie via een continue infusie toegediend. Nadat de patiënt stabiel is wat betreft de dagelijkse dosis en de functionele status kan, als het pompje dit toelaat, een complexere wijze van afgifte worden gestart om de controle van de spasticiteit op verschillende momenten van de dag te optimaliseren. Patiënten die 's nachts meer spasmen hebben, kunnen dan bijvoorbeeld een stijging van de infusiesnelheid per uur met 20% nodig hebben. Veranderingen in de flowsnelheid dienen zo geprogrammeerd te worden dat deze twee uur vóór het gewenste begin van het klinische effect ingaan.

Bij de meeste patiënten zijn geleidelijke dosisverhogingen nodig om tijdens langdurige therapie een optimale respons te behouden, vanwege afnemende responsiviteit of vanwege ziekteprogressie. Bij patiënten met spasticiteit van spinale oorsprong mag de dagelijkse dosis geleidelijk met 10-30% worden verhoogd om een toereikende controle over de symptomen te behouden. Bij spasticiteit van cerebrale oorsprong dient elke dosisverhoging beperkt te worden tot 20% (bereik: 5-20%). In beide gevallen mag de dagelijkse dosis ook met 10-20% worden verlaagd als patiënten bijwerkingen ondervinden.

Als er plotseling een significante dosisverhoging nodig is, wijst dit doorgaans op een complicatie van de katheter (geknikt, gescheurd of losgeraakt) of op een pompstoring.

Om overmatige zwakheid te voorkomen dient de dosering van baclofen voorzichtig te worden aangepast wanneer spasticiteit vereist is om de functie te behouden.

Ongeveer 5% van de patiënten die langdurig worden behandeld, wordt refractair tegen dosisverhogingen. Dit kan worden veroorzaakt door therapeutisch falen. Er is onvoldoende ervaring beschikbaar om aanbevelingen te doen over het omgaan met falen van de behandeling. Dit fenomeen is echter in een aantal gevallen in het ziekenhuis behandeld met een "geneesmiddelvrije periode" die bestond uit het geleidelijk afbouwen van intrathecally baclofen over een periode van 2 tot 4 weken en het overschakelen op andere behandelmethode voor spasticiteit (bijv. intrathecally morfinezulfate zonder conserveermiddel). Na deze periode kan de gevoeligheid voor baclofen weer zijn teruggekeerd: de behandeling dient te worden hervat met de initiële dosis voor continue infusie, gevolgd door een titratiefase om overdosering te voorkomen. Dit dient weer bij gehospitaliseerde patiënten te worden uitgevoerd.

Voorzichtigheid is geboden bij het overschakelen van baclofen op morfine en andersom (zie rubriek 4.5).

Gedurende de hele behandelperiode dient gecontroleerd te worden op therapeutische effecten en bijwerkingen van Gablofen. Deze controles kunnen in de titratiefase van de behandeling vaker worden uitgevoerd dan in de langdurige onderhoudsfase. De juiste werking van het infusiesysteem moet regelmatig worden gecontroleerd. Een lokale infectie of een storing in de katheter kan een onderbreking van de intrathecally afgifte van baclofen veroorzaken, met levensbedreigende gevolgen (zie rubriek 4.4).

#### Beëindiging van de behandeling

Behalve in noodgevallen in verband met overdosering dient de behandeling met baclofen altijd geleidelijk te worden afgebouwd met opeenvolgende dosisverlagingen. Baclofen mag niet abrupt worden gestopt (zie rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

#### Ontwenningssverschijnselen

In geval van abrupte beëindiging van intrathecally toediening van baclofen kunnen, ongeacht de reden voor de beëindiging, gevolgen optreden als hoge koorts, veranderingen in de geestelijke toestand, verhoogde spasticiteit als 'rebound'-effect en spierstijfheid. In zeldzame gevallen kunnen deze symptomen zich ontwikkelen tot toevallen/status epilepticus, rhabdomyolyse, multiorgaanfalen en overlijden (zie rubriek 4.4).

Verschijnselen door beëindiging zouden verward kunnen worden met vergiftigingsverschijnselen. Ziekenhuisopname is in deze gevallen ook nodig.

### Behandeling in geval van het optreden van ontweningsverschijnselen

Een snelle en juiste diagnose en behandeling op een afdeling voor spoedeisende hulp of intensieve zorg zijn belangrijk om de mogelijk levensbedreigende effecten van het beëindigen van intrathecaal baclofen, op het centrale zenuwstelsel en systemisch, te voorkomen (zie rubriek 4.4).

### Specifieke patiëntengroepen

Bij patiënten met een vertraagde CSF-circulatie, bijvoorbeeld als gevolg van een door een ontsteking of trauma veroorzaakte blokkade, kan de vertraagde migratie van baclofen de spasmodische werkzaamheid verlagen en de bijwerkingen bevorderen (zie rubriek 4.4).

### Leverfunctiestoornis

Er is geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met leverfunctiestoornis die werden behandeld met baclofen. Er wordt geen doseringsadvies aanbevolen, omdat de lever geen belangrijke rol speelt in de metabolisering van baclofen na intrathecale toediening van baclofen. Daarom is het niet te verwachten dat leverfunctiestoornis invloed heeft op de systemische blootstelling aan baclofen (zie rubriek 5.2).

### Nierfunctiestoornis

Er is geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met nierfunctiestoornis die werden behandeld met baclofen. Het kan nodig zijn om de dosis bij patiënten met nierfunctiestoornis te verlagen, om rekening te houden met de klinische toestand en de mate van verminderde nierwerking (zie rubriek 5.2).

### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van baclofen voor de behandeling van ernstige spasticiteit van cerebrale of spinale oorsprong bij kinderen jonger dan 4 jaar zijn niet vastgesteld.

Voor de implantatie van het pompje is een bepaalde lichaamsgrootte nodig.

Het gebruik van intrathecaal baclofen bij pediatrische patiënten mag alleen worden voorgeschreven door medisch specialisten met de noodzakelijke kennis en ervaring.

De ervaring bij kinderen jonger dan 4 jaar is beperkt.

### Oudere patiënten

Als onderdeel van klinische onderzoeken zijn ook enkele patiënten ouder dan 65 jaar behandeld met baclofen, waarbij geen specifieke problemen zijn waargenomen. Ervaring met baclofen-tabletten heeft echter aangetoond dat bijwerkingen vaker kunnen optreden in deze patiëntengroep. Oudere patiënten dienen daarom zorgvuldig te worden gevolgd ter controle op het ontstaan van bijwerkingen.

### Toediening: bijzondere specificaties

Gablofen 500 microgram/ml, 1.000 microgram/ml en 2.000 microgram/ml zijn bedoeld voor gebruik met een infusiepompje. De concentratie die moet worden gebruikt, is afhankelijk van de dosisvereisten en de inhoud van het pompreservoir.

Raadpleeg de handleiding van de fabrikant, daarin staan alle specifieke aanbevelingen.

De voor het vullen van het pompje benodigde concentratie baclofen is afhankelijk van het de totale dagelijkse dosis en van de afgiftesnelheid van het pompje. Als er andere concentraties baclofen dan 50 microgram/ml, 500 microgram/ml, 1.000 microgram/ml of 2.000 microgram/ml nodig zijn, kan Gablofen in injectieflacons worden verdund tot een lagere concentratie. Het verdunnen moet onder aseptische omstandigheden worden uitgevoerd met een steriele natriumchloride-oplossing voor injecties zonder conserveermiddel. De instructies van de fabrikant van het pompje moeten daarbij worden opgevolgd. Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Therapie-resistente epilepsie.

Het geneesmiddel mag via geen enkele andere toedieningsweg dan intrathecaal worden toegediend. Gablofen mag niet via intraveneuze, intramusculaire, subcutane of epidurale toedieningsweg worden toegediend.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Baclofen mag alleen met speciale zorg worden toegediend aan patiënten met:

- verstoorde CSF-circulatie als gevolg van vernauwde doorgangswegen,
- epilepsie of andere cerebrale aandoeningen met toevallen (stuipen),
- bulbaire paralytische symptomen of partiële paralyse van de ademhalingsspieren,
- acute of chronische verwarde toestand,
- psychotische toestand, schizofrenie of de ziekte van Parkinson,
- een voorgeschiedenis van dysreflexie van het autonome zenuwstelsel,
- cerebrovasculair en respiratoir falen,
- vooraf bestaande hypertensie van de blaasfincter,
- verminderde nierfunctie,
- maagzweren,
- ernstige leverdysfunctie.

Op patiënten met bijkomende risicofactoren voor suïcidaliteit moet tijdens hun medicatieve behandeling met intrathecaal Gablofen nauwkeurig toezicht worden gehouden. Patiënten (en hun mantelzorgers) moeten erop worden gewezen dat het heel belangrijk is om te letten op verergering van klinische symptomen, suïcidaal gedrag of suïcide-ideatie, of ongebruikelijke gedragsveranderingen, en moeten geïnstrueerd worden om onmiddellijk medische hulp te zoeken wanneer deze verschijnselen zich voordoen.

Voor patiënten met spasticiteit als gevolg van hoofdletsel wordt aanbevolen niet door te gaan met langdurige intrathecale behandeling met baclofen voordat de symptomen van spasticiteit gestabiliseerd zijn (d.w.z. minimaal één jaar na het ontstaan van het letsel).

**De testfase, implantatie en dosistitratiefase van de intrathecale behandeling moeten in een ziekenhuis, onder nauwlettend medisch toezicht, worden uitgevoerd door artsen met de aangewezen kwalificaties in centra met specifieke ervaring, om te verzekeren dat de patiënten continu worden gevolgd.**

**Vanwege mogelijk levensbedreigende voorvallen of ernstige bijwerkingen dienen gepaste faciliteiten voor intensieve medische zorg direct beschikbaar te zijn. Vóór de aanvang van de behandeling moeten gepaste voorzorgsmaatregelen worden genomen.**

**Na het bijvullen van het pompje moet de patiënt gedurende 24 uur onder medisch toezicht blijven. In deze periode moet er snel een arts beschikbaar zijn.**

**In geval van abrupte beëindiging van intrathecale toediening van baclofen kunnen, ongeacht de reden voor de beëindiging, gevolgen optreden als hoge koorts, veranderingen in de geestelijke toestand, verhoogde spasticiteit als 'rebound'-effect en spierstijfheid. In zeldzame gevallen kunnen deze symptomen zich ontwikkelen tot toevallen/status epilepticus, rabdomyolyse, multiorgaanfalen en overlijden.**

**Om te voorkomen dat de intrathecale toediening van baclofen abrupt stopt, dient speciale aandacht te worden besteed aan het correct programmeren en monitoren van het infusiesysteem, aan de tijdschema's en de procedures voor het bijvullen van het pompje en aan de alarmsignalen van het pompje. De patiënten en hun zorgverleners moeten instructies krijgen over de noodzaak om de ingestelde afspraken voor het bijvullen na te komen en over de vroege symptomen van stoppen met baclofen (bijv. priapisme). Speciale aandacht moet worden besteed aan patiënten met een duidelijk verhoogd risico (bijv. patiënten met ruggenmergletsel in het gebied van de zesde borstwervel of hoger, patiënten die moeite hebben om iets duidelijk te**



**maken of patiënten met een voorgeschiedenis van ontweningsverschijnselen na het stoppen met oraal of intrathecaal baclofen).**

**De fabrikanten van de infusiesystemen geven specifieke instructies voor het programmeren en bijvullen van de pompjes. Deze instructies moeten exact worden gevolgd. Ervaring met continue intrathecale infusie van baclofen is slechts bij één speciaal pompmodel aanwezig. Bevestigde ervaring met andere implanteerbare pompsystemen is niet beschikbaar.**

Voorwaarden vooraf voor behandeling met intrathecaal baclofen zijn het vermogen om de enkelvoudige intrathecale injectie van een dosis van maximaal 100 microgram baclofen, als bolusinjectie in de vorm van een intrathecale oplossing die 50 microgram baclofen in 1 ml bevat, te verdragen en hierop te reageren.

Voorafgaand aan de start van de behandeling met baclofen dienen behandelingen met andere antispasmodica die geen bevredigende resultaten leveren te worden afgebouwd.

#### Medische ondersteuning

Het infusiesysteem mag niet geïmplantéerd worden voordat afdoende is vastgesteld dat de patiënt reageert op de enkelvoudige intrathecale injectie met baclofen 50 microgram/1 ml. De eerste intrathecale toediening, de implantatie van het infusiesysteem en de eerste infusie en dosistitratie van baclofen gaan gepaard met risico's zoals suppressie van het CZS, cardiovasculaire collaps en respiratoir falen. Daarom moet de patiënt voor deze stappen gehospitaliseerd zijn, waarbij intensieve medische zorg beschikbaar moet zijn. De instructies met betrekking tot de dosering moeten gevolgd worden. De noodzakelijke faciliteiten en ondersteuning voor onmiddellijke reanimatie in geval van levensbedreigende symptomen dienen beschikbaar te zijn. De behandelend arts moet specifieke ervaring hebben in het toepassen van intrathecale toediening en de daarbij gebruikte infusiesystemen.

#### Patiënten volgen

Na chirurgische implantatie van het pompje en vooral in de eerste fase waarin het pompje werkt, en wanneer de concentratie baclofen of de infusiesnelheid wordt veranderd, moet de patiënt nauwlettend worden gevolgd totdat zijn/haar toestand stabiel is. De behandelend arts, de patiënt en de medewerkers van het ziekenhuis en ook anderen die betrokken zijn bij de zorg voor de patiënt moeten adequate informatie krijgen over de risico's van deze behandelingsmethode. Met name de symptomen van overdosering of plotseling stoppen van de toediening, de maatregelen die in die gevallen moeten worden genomen en de zorg voor het pompje en de implantatieplaats moeten bekend zijn.

#### Ontstekingsmassa aan het uiteinde van de geïmplantéerde katheter:

Er zijn gevallen gemeld van ontstekingsmassa aan het uiteinde van de geïmplantéerde katheter, die kunnen leiden tot ernstige neurologische beschadiging. Een oorzakelijk verband met intrathecaal baclofen kon echter niet worden vastgesteld. De vaakst gemelde symptomen van ontstekingsmassa zijn: 1) verminderde therapeutische respons (verergering spasticiteit, terugkeer spasticiteit wanneer deze voorheen goed onder controle was, ontweningsverschijnselen, geringe respons op dosisverhoging of frequente of grote dosisverhogingen), 2) pijn, 3) neurologische uitval/stoornis. Clinici dienen patiënten die intraspinale therapie krijgen zorgvuldig te volgen ter controle op nieuwe neurologische klachten of symptomen, vooral bij gebruik van door de apotheker samengestelde geneesmiddelen of mengsels die opioïden bevatten. Bij patiënten met nieuwe neurologische klachten of symptomen die op een ontstekingsmassa duiden, dient een neurologisch consult overwogen te worden, omdat veel symptomen van ontstekingsmassa niet veel verschillen van de symptomen die patiënten met ernstige spasticiteit al door hun ziekte ondervinden. In sommige gevallen kan het toepassen van een beeldvormingstechniek aangewezen zijn om de diagnose van ontstekingsmassa te bevestigen of uit te sluiten.

#### Implantatie van het pompje

Patiënten dienen voorafgaand aan de implantatie van het pompje vrij te zijn van infectie, aangezien een infectie de risico's van chirurgische complicaties verhoogt. Bovendien kan een systemische infectie pogingen om de dosis aan te passen compliceren.

### Het pompreservoir bijvullen

Het bijvullen van het pompreservoir moet worden gedaan door speciaal hiervoor getrainde artsen, volgens de instructies van de fabrikant van het pompje. De intervallen tussen het bijvullen van het reservoir dienen zorgvuldig berekend te worden om het leegraken van het reservoir te voorkomen, aangezien dit zou leiden tot een terugkeer van ernstige spasticiteit (zie de subrubriek "Beëindigingsverschijnselen").

Dit bijvullen dient onder strikt aseptische omstandigheden te gebeuren, om besmetting door micro-organismen en infecties te voorkomen. Elke keer dat het pompreservoir is bijgevuld of dat er iets met de pomp is gedaan, dient dit gevolgd te worden door een aan de klinische situatie aangepaste observatieperiode. Uiterste voorzichtigheid dient in acht te worden genomen bij het vullen van een geïmplanteerde pomp met een toegangspoort die direct toegang geeft tot de intrathecale katheter. Injectie via de toegangspoort direct in de katheter kan een levensbedreigende overdosering veroorzaken.

### Kans op contaminatie door niet-steriel extern oppervlak van voorgevulde spuit

De oplossing en de vloeistofroute van de voorgevulde spuiten zijn steriel, terwijl het externe oppervlak van de voorgevulde spuiten niet steriel is. Contaminatie door aseptische omstandigheden bij het vullen of bijvullen van steriele intrathecale pompen met voorgevulde spuiten moet worden vermeden.

### Aanvullende opmerkingen over dosisaanpassing

Soms is een bepaalde mate van spasticiteit noodzakelijk om de lichaamshouding, de balans en andere lichaamsfuncties in stand te houden. Om overmatige zwakte te vermijden en zo de patiënt te behoeden voor vallen, dient baclofen in deze gevallen voorzichtig te worden toegediend. Een bepaalde mate van spiertonus en occasionele spasmen kunnen ook noodzakelijk zijn om de bloedcirculatie te ondersteunen en diepe veneuze trombose te voorkomen.

### Beëindigingsverschijnselen

Abrupt staken van baclofen, ongeacht de oorzaak, kan leiden tot toegenomen spasticiteit als 'rebound'-effect, pruritus, paresthesie (tintelend of branderig) en hypotensie. Dit kan gevolgen hebben zoals een hyperactieve toestand met snelle en ongecontroleerde spasmen, verhoogde lichaamstemperatuur en symptomen die sterk lijken op die van een maligne antipsychoticasyndroom, bijvoorbeeld veranderingen in de geestelijke toestand en spierstijfheid. In zeldzame gevallen hebben deze symptomen zich verder ontwikkeld tot toevallen/ status epilepticus, afbraak van spierweefsel (rabdomyolyse), stollingsstoornissen (coagulopathie), multiorgaanfalen en overlijden.

Alle patiënten die met intratheaal baclofen worden behandeld, hebben mogelijk een verhoogde kans op ontwenningsverschijnselen. Om deze reden moeten patiënten en hun zorgverleners informatie krijgen over de noodzaak om zich te houden aan de reeks afspraken voor het bijvullen van het pompje. Ook dienen zij te worden geïnstrueerd over de symptomen bij het stoppen van toediening van baclofen, vooral de symptomen die in een vroeg stadium optreden (bijv. priapisme).

De vroege symptomen bij het stoppen van toediening van baclofen zijn terugkeer van de oorspronkelijk aanwezige spasticiteit, jeuk, lage bloeddruk, paresthesie en priapisme. Sommige klinische tekenen van een gevorderd ontwenningsyndroom lijken op die van autonome dysreflexie, infectie of sepsis, maligne hyperthermie, maligne neurolepticasyndroom of andere aandoeningen die gepaard gaan met een hypermetabole toestand of extensieve rabdomyolyse.

Andere symptomen van abrupte beëindiging van toediening kunnen zijn: hallucinaties, psychotische, manische of paranoïde toestand, ernstige hoofdpijn en slapeloosheid. In één geval is een autonome crisis met hartfalen waargenomen bij een patiënt met een op een 'stiff-man'-syndroom lijkend syndroom.

In de meeste gevallen verschijnen de ontwenningsverschijnselen binnen uren tot enkele dagen na het onderbreken van de intrathecale toediening. Vaak voorkomende oorzaken van de abrupte onderbreking van intrathecale toediening waren het slecht werken van de katheter (met name problemen met de aansluiting), een te laag volume in het pompreservoir of een lege batterij van het

pompje. Om te voorkomen dat de intrathecale toediening van baclofen abrupt wordt onderbroken, dient speciale aandacht te worden besteed aan het programmeren en monitoren van het infusiesysteem, aan de tijdschema's en de procedures voor het bijvullen van het pompje en aan de alarmsignalen van het pompje.

#### Behandeling van beëindigings-/ontwenningverschijnselen

Een snelle en juiste bevestiging van de diagnose en behandeling op een afdeling voor spoedeisende hulp of intensieve zorg zijn belangrijk om de mogelijk levensbedreigende effecten op het centrale zenuwstelsel en de systemisch effecten veroorzaakt door het beëindigen van baclofen, te voorkomen. De aanbevolen behandeling is het hervatten van de toediening van baclofen met dezelfde, of ongeveer dezelfde, dosering als vóór de onderbreking van de afgifte van baclofen. Als de toediening van baclofen echter pas na een bepaalde tijd kan worden hervat, kunnen de mogelijk fatale gevolgen worden voorkomen door een behandeling met GABA-agonisten, zoals oraal of enteraal baclofen of orale, enterale of intraveneuze diazepinen. Er is echter geen garantie dat alleen toediening van oraal of enteraal baclofen afdoende is om de progressie van de ontwenningverschijnselen voor baclofen te voorkomen.

#### Nierfunctiestoornis

Na orale toediening van baclofen zijn ernstige neurologische uitkomsten gemeld bij patiënten met nierfunctiestoornis. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het toedienen van intratheaal baclofen aan patiënten met nierfunctiestoornis.

#### Oudere patiënten (> 65 jaar)

Oudere patiënten kunnen in de titratiefase gevoeliger zijn voor de bijwerkingen van **oraal** baclofen; dit kan ook gelden voor intratheaal baclofen.

#### Scoliose

Het begin van scoliose of het verergeren van al bestaande scoliose kan niet worden uitgesloten bij een beperkt aantal patiënten die worden behandeld met Gablofen. Tekenen van scoliose moeten worden gemonitord tijdens de behandeling met Gablofen.

#### Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Bij verdunning van Gablofen in een natriumchloride-oplossing neemt het natriumgehalte echter toe.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Er is te weinig ervaring met het gebruik van intratheaal baclofen in combinatie met systemische geneesmiddelen om specifieke geneesmiddeleninteracties te kunnen voorspellen. Er is wel gesuggereerd dat de lage systemische blootstelling aan baclofen die na intrathecale toediening wordt waargenomen het vermogen voor farmacokinetische interacties zou kunnen verlagen (zie rubriek 5.2). Om mogelijke overdosering of bijwerkingen te voorkomen, dienen alle gelijktijdig toegediende orale antispasmodica voor zover mogelijk te worden gestopt; dit dient bij voorkeur voorafgaand aan de infusie met baclofen en onder nauwlettend medisch toezicht te gebeuren. Elke abrupte daling of beëindiging van het gelijktijdig toegediende antispasmodicum tijdens langdurige behandeling met baclofen dient echter te worden vermeden.

#### Alcohol en andere stoffen die invloed hebben op het CZS

Door gelijktijdige toediening van baclofen en andere geneesmiddelen die de werking van het centrale zenuwstelsel onderdrukken (bijv. analgetica, neuroleptica, barbituraten, benzodiazepinen, anxiolytica), kan de werking van baclofen worden versterkt. Vooral gelijktijdige inname van alcohol dient te worden vermeden, omdat de interacties met alcohol onvoorspelbaar zijn.

#### Tricyclische antidepressiva

Bepaalde, specifieke geneesmiddelen voor de behandeling van depressie (tricyclische antidepressiva) kunnen, wanneer ze gelijktijdig met baclofen-tabletten worden ingenomen, het effect van baclofen versterken, waardoor aanzienlijke spierrelaxatie kan optreden. Daarom kan een dergelijke interactie bij gelijktijdige toediening van baclofen en tricyclische antidepressiva niet worden uitgesloten.

#### Antihypertensiva

Aangezien gelijktijdig gebruik van oraal baclofen en antihypertensiva dalingen van de bloeddruk kan versterken, kan het nodig zijn om de bloeddruk te controleren. Zonodig moet de dosis van het antihypertensivum verlaagd worden.

#### Levodopa-/dopa-decarboxylaseinhibitor

Gelijktijdig gebruik van oraal baclofen en levodopa-/dopa-decarboxylaseinhibitor leidde tot een verhoogde kans op bijwerkingen zoals visuele hallucinaties, verwardheid, hoofdpijn en nausea. Verergering van de symptomen van de ziekte van Parkinson is ook gemeld. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer intrathecaal baclofen wordt toegediend aan patiënten die worden behandeld met een levodopa-/dopa-decarboxylaseinhibitor.

#### Morfine

Het combineerde gebruik van morfine en intrathecaal baclofen heeft bij één patiënt hypotensie veroorzaakt.

Het kan niet worden uitgesloten dat in een dergelijk geval ook respiratoire stoornissen of stoornissen van het CZS optreden. Om deze reden dient men in gedachten te houden dat de kans op deze stoornissen verhoogd is bij gelijktijdige toediening van opiaten of benzodiazepinen.

#### Anesthetica

Gelijktijdig gebruik van intrathecaal baclofen en middelen voor volledige verdoving (bijv. fentanyl, propofol) kan de kans op hartstoornissen en toevallen verhogen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij toediening van anesthetica aan patiënten die intrathecaal baclofen ontvangen.

Tot op heden is er geen informatie beschikbaar over de gelijktijdige toediening van baclofen en andere intrathecaal toegediende geneesmiddelen.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### **Zwangerschap**

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van intrathecaal baclofen bij zwangere vrouwen. Na intrathecale toediening kunnen kleine hoeveelheden baclofen worden gemeten in maternaal plasma (zie rubriek 5.2). Baclofen kan de placenta passeren en heeft reproductietoxiciteit vertoond (zie rubriek 5.3). Baclofen mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het verwachte voordeel voor de moeder opweegt tegen de mogelijke risico's voor het kind.

### **Borstvoeding**

Baclofen wordt uitgescheiden in de moedermelk. Klinisch relevante concentraties zijn echter niet te verwachten, vanwege de lage plasmaconcentratie van baclofen in moeders die met intrathecaal baclofen worden behandeld. Gablofen kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

### **Vruchtbaarheid**

Uit dieronderzoek is gebleken dat het niet waarschijnlijk is dat intrathecaal baclofen een nadelig effect heeft op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

De rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen aanzienlijk verslechterd zijn tijdens de behandeling met intrathecaal baclofen. Alcoholgebruik versterkt deze negatieve invloed nog verder.

Suppressieve effecten op het centrale zenuwstelsel (CZS), bijv. slaperigheid en sedatie, zijn gemeld bij sommige patiënten die werden behandeld met intrathecaal baclofen. Andere vermelde voorvallen zijn ataxie, hallucinaties, diplopie en ontweningsverschijnselen.

Bij patiënten die worden behandeld met intrathecaal baclofen dient het vermogen om voertuigen te blijven besturen of complexe machines te blijven bedienen standaard te worden beoordeeld door de behandelend arts.

#### 4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie, met de hoogste frequentie eerst, waarbij gebruik wordt gemaakt van de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Vaak:	Verminderde eetlust
Soms:	Dehydratie
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak:	Depressie, verwardheid, desoriëntatie, agitatie, angst
Soms:	Suïcidale gedachten, suïcidepoging paranoia, hallucinaties, dysforie, euforische stemming
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Slaperigheid
Vaak:	Convulsie, letargie, dysartrie, hoofdpijn, paresthesie, slapeloosheid, sedatie, duizeligheid Convulsie en hoofdpijn komen vaker voor bij patiënten met cerebrale spasticiteit.
Soms:	Ataxie, hypothermie, geheugenstoornis, nystagmus
<b>Oogaandoeningen</b>	
Vaak:	Accomodatiestoornissen met wazig zien of diplopie
<b>Hartaandoeningen</b>	
Soms:	Bradycardie
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak:	Orthostatische hypotensie
Soms:	Diepe veneuze trombose, hypertensie, blozen, bleekheid
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Vaak:	Respiratoire depressie, aspiratiepneumonie, dyspneu, bradypneu
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Vaak:	Braken, obstipatie, diarree, nausea, droge mond, overmatige speekselafscheiding Nausea en braken komen vaker voor bij patiënten met cerebrale spasticiteit.
Soms:	Ileus, hypogeuze, dysfagie.
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Vaak:	Urticaria, pruritus
Soms:	Alopecia, hyperhidrose
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Hypotonie
Vaak:	Hypertonie.
Niet bekend:	Scoliose
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Vaak:	Urineretentie, urine-incontinentie Urineretentie komt vaker voor bij patiënten met cerebrale spasticiteit.
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Vaak:	Seksuele disfunctie
Niet bekend:	Erectiele disfunctie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Vaak:	Perifeer oedeem, gezichtsoedeem, pijn, pyrexie, koude rillingen, asthenie.

Zelden:	Levensbedreigende ontweningsverschijnselen als gevolg van verstoorde geneesmiddelafgifte
---------	------------------------------------------------------------------------------------------

Een betrouwbaar oorzakelijk verband tussen de waargenomen bijwerkingen en de toediening van intratheaal baclofen is niet altijd vast te stellen, omdat sommige van de waargenomen bijwerkingen ook symptomen kunnen zijn van de onderliggende ziekte die wordt behandeld. Met name vaak optredende bijwerkingen zoals duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd, slaperigheid, hoofdpijn, nausea, plotselinge daling van de bloeddruk en spierzwakheid worden doorgaans veroorzaakt door de medicatie.

Toevallen (stuipen), hoofdpijn, nausea, braken en urineretentie komen bij patiënten met spasticiteit van cerebrale oorsprong vaker voor dan bij patiënten met spasticiteit van spinale oorsprong.

Ovariumcysten zijn door palpatie gevonden bij ongeveer 5% van de patiënten met multipale sclerose die gedurende maximaal één jaar werden behandeld met oraal baclofen. In de meeste gevallen verdwenen deze cysten weer spontaan, terwijl de patiënten het geneesmiddel bleven krijgen. Van ovariumcysten is bekend dat ze spontaan voorkomen bij een deel van de normale populatie vrouwen.

#### Bijwerkingen die worden veroorzaakt door het infusiesysteem

Hieronder vallen ontstekingsmassa aan het uiteinde van de katheter, dislocatie/ knikken/ ruptuur (scheuren) van de katheter met mogelijke complicaties, infectie van de implantatieplaats, meningitis, septicemie, seroom en hematoom in de pomp holte met mogelijk risico van ontsteking, falende pompwerking en lekkage van CSF, evenals huidperforatie na lange tijd en over- of onderdosering als gevolg van onjuist handelen, waarbij in sommige gevallen een oorzakelijk verband met baclofen niet kan worden uitgesloten (zie rubriek 4.4).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum, Lareb: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

Bij de eerste tekenen van overdosering met intratheaal baclofen dient de patiënt, als hij/zij poliklinisch werd behandeld, in het ziekenhuis te worden opgenomen.

De patiënt dient gedurende de gehele behandeling nauwlettend te worden gevolgd ter controle op klachten en symptomen van overdosering, vooral tijdens de initiële testfase en de titratiefase, maar ook tijdens de herintroductie van baclofen na een onderbreking van de behandeling.

Tekenen van overdosering kunnen plotseling of sluipend ontstaan.

Overdosering kan bijvoorbeeld optreden als gevolg van accidentele afgifte van de inhoud van de katheter tijdens controle van de doorgankelijkheid of de positie van de katheter. Andere mogelijke oorzaken zijn fouten in de programmering, extreem snelle dosisverhoging, gelijktijdige orale toediening van baclofen of een storing in de pompwerking.

In één geval vertoonde een volwassen patiënt tekenen van ernstige overdosering (coma) na injectie van een enkelvoudige dosis van 25 microgram intratheaal baclofen.

Symptomen van overdosering: excessieve musculaire hypotonie, een licht gevoel in het hoofd, duizeligheid, slaperigheid, sedatie, convulsies, verminderd bewustzijn, hypothermie, overmatige speekselvorming, nausea en braken.

Respiratoire depressie, apneu en coma komen voor in geval van een ernstige overdosering. Toevallen (stuipen) kunnen optreden bij verhogen van de dosering, of, wat vaker gebeurt, tijdens herstel van een overdosering.

## Behandeling

Er is geen specifiek antidotum voor de behandeling van overdosering van baclofen. Over het algemeen dienen de volgende stappen te worden genomen:

- Overgebleven intrathecale oplossing van baclofen dient zo snel mogelijk uit de pomp te worden verwijderd
- Patiënten met respiratoire depressie dienen indien nodig te worden geïntubeerd totdat baclofen geëlimineerd is
- Als een lumbale punctie niet gecontra-indiceerd is, kan in een vroeg stadium van intoxicatie 30 tot 40 ml CSF worden weggezogen om de concentratie baclofen in het CSF te verlagen
- Onderhouden van de cardiovasculaire functie
- Als er spasmen optreden, dient voorzichtig intraveneus diazepam te worden toegediend.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: skeletspierstelsel; spierrelaxantia, centraal werkende spierrelaxantia, overige centraal werkende middelen,

ATC-code: M03BX01

#### *Werkingsmechanisme*

Het precieze werkingsmechanisme van baclofen als spierrelaxans en antispasmodicum is nog niet volledig bekend. Baclofen remt zowel de monosynaptische als polysynaptische reflexoverdracht in het ruggenmerg, door stimulering van de GABA<sub>B</sub> receptoren. Baclofen is een chemisch analoog van de inhiberende neurotransmitter gamma-hydroxyboterzuur (GABA).

De neuromusculaire transmissie wordt niet beïnvloed door baclofen. Baclofen heeft een antinociceptief effect. In neurologische aandoeningen die gepaard gaan met spasmen van de skeletspieren hebben de klinische effecten de vorm van een gunstige werking op reflectoire spiercontracties en van een duidelijke verlichting van pijnlijke spasmen, automatisme en clonus. Baclofen verbetert de mobiliteit van de patiënt, waardoor deze een grote autonomie krijgt, en vergroot de mogelijkheden van fysiotherapie. Bij mensen en bij dieren is aangetoond dat baclofen algemeen CZS-onderdrukkende eigenschappen heeft en sedatie, slaperigheid en respiratoire en cardiovasculaire depressie veroorzaakt. Ook is een dosisafhankelijk remmend effect op de erectiele functie bij mannen door GABA<sub>B</sub>-receptorstimulatie aangetoond.

#### *Intrathecale bolus*

Na een intrathecale bolus duurt het over het algemeen een half uur tot een uur voordat baclofen begint te werken. De piek van het spasmolytische effect wordt ongeveer 4 uur na de toediening gezien en de effecten kunnen 4 tot 8 uur aanhouden. Begin van de werking, piekrespons en werkingsduur kunnen van patiënt tot patiënt verschillen, afhankelijk van de dosis en de ernst van de symptomen en de methode en snelheid van de toediening van het geneesmiddel.

#### *Continue infusie*

De antispastische werking van intrathecally baclofen wordt 6 tot 8 uur na het instellen van continue infusie voor het eerst gezien. De maximale werking wordt binnen 24 tot 48 uur waargenomen.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Bij het beoordelen van de farmacokinetische gegevens van intrathecally baclofen dient rekening te worden gehouden met de effecten van de trage circulatie van het CSF.

#### *Absorptie*

Directe infusie in de spinale subarachnoïdale ruimte vermijdt absorptieprocessen en maakt toegang tot de receptorplaatsen in de posterioere hoorn van het ruggenmerg mogelijk.

Wanneer baclofen direct in de intrathecale ruimte wordt gebracht, kunnen effectieve concentraties in het CZS worden bereikt terwijl de plasmaconcentraties ten minste 100 maal lager blijven dan de concentraties die normaal bij orale toediening voorkomen.

#### *Distributie*

Na een enkelvoudige intrathecale bolusinjectie/kortdurende infusie varieert het distributievolume, berekend uit de concentratie in het CSF, van 22 tot 157 ml. Het gemiddelde van ongeveer 75 ml komt ongeveer overeen met het volume van het CSF bij mensen en geeft aan dat baclofen voornamelijk in het CSF gedistribueerd wordt.

Met continue intrathecale infusie van dagelijkse doses van 50 tot 1.200 microgram worden in het CSF van het lumbale gebied binnen 1-2 dagen steady-state concentraties baclofen van 130 tot 1.240 nanogram/ml bereikt.

Tijdens continue intrathecale infusie van dagelijkse doses van 95 tot 190 microgram wordt, nadat steady-state eenmaal is bereikt, een concentratiegradiënt van baclofen opgebouwd in het bereik van 1,8:1 en 8,7:1 (gemiddeld 4:1) tussen lumbaal CSF en CSF in de subarachnoïdale cisternen. Dit is van klinisch belang, omdat spasticiteit van de onderste ledematen effectief kan worden behandeld zonder de bovenste ledematen sterk te beïnvloeden, met minder bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel vanwege de werking van het geneesmiddel op de hersencentra.

De plasmaconcentraties baclofen zijn bij intrathecale infusie van klinisch gebruikte doses baclofen lager dan 5 nanogram/ml (bij kinderen  $\leq$  10 nanogram/ml) en blijven dus onder de analytische kwantificeringslimieten. Gedurende intrathecale infusie worden de plasmaconcentraties niet hoger dan 5 ng/ml, wat bevestigt dat baclofen de bloed-hersenbarrière slechts langzaam passeert.

#### *Eliminatie*

De eliminatiehalfwaardetijd in het CSF varieert na toediening van een enkelvoudige intrathecale bolusinjectie/ kortdurende infusie van 50 tot 135 microgram baclofen van 1 tot 5 uur. Zowel na een enkelvoudige bolusinjectie als na continue infusie in de spinale subarachnoïdale ruimte met gebruik van een geïmplanterd pompje, was de gemiddelde CSF-klaring ongeveer 30 ml/uur (dit komt overeen met de fysiologische turnover van het CSF).

De hoeveelheid baclofen die in 24 uur wordt geïnfundeed, wordt in diezelfde periode dus vrijwel volledig samen met het CSF geëlimineerd. Systemisch baclofen wordt vrijwel volledig in onveranderde vorm via de nieren uitgescheiden. Een metaboliet (bèta-(p-chlorofenyl)-gamma-hydroxyboterzuur) die in kleine hoeveelheden door oxidatieve desaminering in de lever wordt gevormd, is inactief. Onderzoek wijst erop dat baclofen niet in het CSF wordt gemetaboliseerd. Andere eliminatieroutes worden op basis van de huidige beschikbare informatie niet als significant beschouwd.

Uit dieronderzoek is gebleken dat de werkzame stof zich ophoopt in het CSF na toediening van hoge doses. Het is niet onderzocht in welke mate deze bevinding relevant is voor mensen en welke gevolgen verwacht kunnen worden.

#### Oudere patiënten

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over toediening van intrathecaal baclofen aan oudere patiënten. Wanneer een enkelvoudige dosis van de orale formulering wordt toegediend, wijzen de gegevens erop dat, vergeleken bij jonge volwassenen, bij oudere patiënten de eliminatie trager is, maar de systemische blootstelling aan baclofen ongeveer gelijk is. Extrapolatie van deze resultaten naar behandeling met meerdere doses wijst er echter op dat er geen significant verschil in farmacokinetiek is tussen jonge volwassenen en oudere patiënten.

#### Pediatrische patiënten

Bij pediatrische patiënten zijn de respectieve plasmaconcentraties 10 ng/ml of lager.

#### *Leverfunctiestoornis*

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij patiënten met leverfunctiestoornis die baclofen toegediend krijgen. Omdat de lever echter geen significante rol speelt in de verwijdering van



baclofen, is het niet waarschijnlijk dat de farmacokinetiek van baclofen bij patiënten met leverfunctiestoornis zou veranderen tot een klinisch significant niveau.

#### *Nierfunctiestoornis*

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij patiënten met nierfunctiestoornis die baclofen toegediend krijgen. Omdat baclofen voornamelijk onveranderd via de nieren wordt uitgescheiden, kan ophoping van onveranderde werkzame stof bij patiënten met nierfunctiestoornis niet worden uitgesloten.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Lokale verdraagbaarheid

Histologisch onderzoek in onderzoek met continue intrathecale infusie van baclofen bij ratten (2-4 weken) en honden (2-4 maanden) heeft geen tekenen van een lokale reactie of ontsteking door baclofen aan het licht gebracht.

Na 3 maanden intrathecale infusie bij schapen werd een lichte ontstekingsmassa waargenomen tijdens histopathologisch onderzoek, zonder dat dit leidde tot klinische waarnemingen.

#### Genotoxiciteit en carcinogeniteit

In *in vivo* en *in vitro* genotoxiciteitstests zijn geen mutagene effecten aangetoond.

In een 2 jaar durend onderzoek met ratten (orale toedieningsweg) is aangetoond dat baclofen niet carcinogeen is. In dit onderzoek werd een dosisafhankelijke stijging van de incidentie van ovariumcysten gevonden en een minder duidelijke stijging van de incidentie van hypertrofe en/of hemorragische bijnieren. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend.

#### Reproductietoxiciteit

Baclofen had geen effect op de vruchtbaarheid van vrouwtjesratten. Mogelijke effecten op de mannelijke vruchtbaarheid zijn niet onderzocht. Baclofen is niet teratogeen in muizen, ratten en konijnen bij doses van ten minste 125 maal de maximale intrathecale dosis in mg/kg. Van oraal toegediend baclofen is aangetoond dat het de incidentie van omfalocoele (navelbreuk) verhoogt bij foetussen van ratten die ongeveer 500 maal de maximale intrathecale dosis, in mg/kg, kregen. Deze afwijking werd niet bij muizen of konijnen waargenomen.

Het is aangetoond dat oraal baclofen de groei van de foetus vertraagt (ossificatie van botten) bij doses die ook maternale toxiciteit veroorzaakten in ratten en konijnen. Baclofen veroorzaakte bij een hoge intraperitoneale dosis verbreding van de vertebrale boog bij foetussen van ratten.

Het is, op basis van onderzoek met orale toediening aan ratten, niet waarschijnlijk dat intrathecaal baclofen bijwerkingen heeft op de prenatale of postnatale ontwikkeling.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Het is aangetoond dat glucose niet verenigbaar is met baclofen, aangezien er een chemische reactie optreedt tussen de twee stoffen.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

Na eerste opening: het product moet onmiddellijk worden gebruikt.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.  
Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

*Voorgevulde spuit:*

Heldere, kleurloze, voorgevulde spuit van type I-glas (Ph. Eur.). De stoppen zijn vervaardigd van halobutylrubber. Elke spuit is verpakt in een plastic tray (tussenverpakking).

*Injectieflacons:*

Heldere, kleurloze, injectieflacons van type I-glas (Ph. Eur.). De stoppen zijn vervaardigd van halobutylrubber.

Verpakkingsgrootte

*Gablofen 0,05 mg/ml:*

1 voorgevulde spuit van 1 ml.

*Gablofen 0,5 mg/ml, 1 mg/ml, 2 mg/ml:*

1 voorgevulde spuit van 20 ml.

*Gablofen 0,5 mg/ml, 1 mg/ml, 2 mg/ml:*

1 injectieflacon van 20 ml.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Elke voorgevulde spuit is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Elke injectieflacon is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

*Verdunning van Gablofen in injectieflacons*

Als gebruikers andere concentraties willen verkrijgen dan 0,5, 1 of 2 mg/ml, moet Gablofen onder **aseptische** omstandigheden worden verdund in een steriele 9 mg/ml natriumchloride-oplossing voor injectie zonder conserveermiddel.

Het geneesmiddel en de vloeistofroute zijn steriel; de buitenkant van de spuit is niet steriel.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Piramal Critical Care B.V.  
Rouboslaan 32 (ground floor),  
2252 TR,  
Voorschoten,  
Nederland

### **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gablofen 0,05 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie in voorgevulde spuit	RVG 114568
Gablofen 0,5 mg/ml, oplossing voor injectie / infusie in voorgevulde spuit	RVG 114570
Gablofen 1 mg/ml, oplossing voor injectie / infusie in voorgevulde spuit	RVG 114571
Gablofen 2 mg/ml, oplossing voor injectie / infusie in voorgevulde spuit	RVG 114572

Gablofen 0,5 mg/ml, oplossing voor injectie / infusie  
Gablofen 1 mg/ml, oplossing voor injectie / infusie  
Gablofen 2 mg/ml, oplossing voor injectie / infusie

RVG 115222  
RVG 115223  
RVG 115224

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 september 2015  
Datum van hernieuwing van de vergunning: 13 maart 2020

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4, 4.8: 8 december 2021