

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Baclofen Sintetica Intrathecaal 0,05 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Baclofen Sintetica Intrathecaal, 0,05 mg/ml Oplossing voor injectie

1 ml oplossing voor injectie bevat 0,05 mg (50 microgram) baclofen, 3,5 mg natrium.

1 ampul bevat 0,05 mg (50 microgram) baclofen, 3,5 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere en kleurloze oplossing in ampullen.

De pH van de oplossing ligt tussen 5,5 en 6,8.

De osmolariteit van de oplossing ligt tussen 270 - 300 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Baclofen Sintetica Intrathecaal is geïndiceerd voor patiënten met ernstige chronische spasticiteit als gevolg van een trauma, multiple sclerose of andere aandoeningen aan het ruggenmerg, die niet reageren op behandeling met orale baclofen of andere oraal toegediende antispastische middelen en/of bij patiënten die onaantwoordbare bijwerkingen ondervinden bij effectieve orale dosis.

Baclofen Sintetica is doeltreffend bij volwassen patiënten met ernstige chronische spasticiteit van cerebrale oorsprong, bijvoorbeeld ten gevolge van cerebrale verlamming, hersentrauma of een cerebrovasculair accident; echter, de klinische ervaring is beperkt.

Pediatrie patiënten

Baclofen Sintetica Intrathecaal is geïndiceerd voor patiënten in de leeftijd van 4 tot <18 jaar met ernstige chronische spasticiteit van cerebrale of spinale oorsprong (geassocieerd met letsel, multiple sclerose of andere aandoeningen aan het ruggenmerg) die niet reageren op oraal toegediende antispastische middelen (met inbegrip van oraal baclofen) en/of die onaantwoordbare bijwerkingen ondervinden bij effectieve orale doses.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Baclofen Sintetica Intrathecaal is bedoeld voor toediening als enkele bolus-testdosis (via spinale katheter of lumbaalpunctie) en, voor chronisch gebruik, via een implanteerbare pomp die geschikt is voor continue toediening van Baclofen Sintetica Intrathecaal in de intrathecale ruimte (EU-gecertificeerde pompen). Voor het vaststellen van het optimale doseringsschema is het nodig dat iedere patiënt een eerste screeningsfase met intrathecale bolus ondergaat, gevolgd door een zeer zorgvuldig uitgevoerde individuele dosistitratie voorafgaand aan onderhoudstherapie. Intrathecale toediening van baclofen via een geïmplanteerd toedieningssysteem mag uitsluitend worden uitgevoerd door artsen met de noodzakelijke kennis en ervaring. Specifieke instructies voor implantatie, programmering en/of hervulling van de implanteerbare pomp worden verstrekt door de fabrikant van de pomp en dienen strikt opgevolgd te worden.

De werkzaamheid van Baclofen Sintetica Intrathecaal is aangetoond in gecontroleerde, gerandomiseerde studies met een EU-gecertificeerde pomp. Dit is een implanteerbaar toedieningssysteem: een hervulbaar reservoir wordt onder de huid, meestal in de buikwand, geïmplanteerd. Dit systeem wordt met een intrathecale katheter verbonden die subcutaan in de subarachnoïdale ruimte gaat.

Dosering

Testfase

Voorafgaand aan toediening van baclofen als continue intrathecale infusie moet de patiënt in een initiële testfase een positieve respons laten zien op toediening van een intrathecale testdosis. Doorgaans wordt deze bolus-testdosis via een lumbaalpunctie of via een intrathecale katheter (in het ruggenmerg) toegediend, om een reactie op te wekken. Voorafgaand aan de screening moeten patiënten vrij zijn van infecties, omdat de aanwezigheid van een systemische infectie een nauwkeurige beoordeling van de respons kan belemmeren. De aanvangsdosis is gewoonlijk 25 of 50 microgram; de dosis wordt gewoonlijk in stappen van 25 microgram verhoogd met een interval van minimaal 24 uur, totdat een ongeveer 4 tot 8 uur durende respons is verkregen. De dosis moet gedurende minimaal één minuut via barbotage worden geïnjecteerd.

Voor deze testfase zijn ampullen met een lage dosis (0,05 mg/ml, overeenkomend met 50 microgram/ml) beschikbaar.

Tijdens injectie van de eerste dosis moet reanimatieapparatuur voorhanden zijn.

Van patiënten wordt aangenomen dat ze positieve responders zijn als ze een aanzienlijke daling van de spierspanning en/of de frequentie en/of de ernst van de spasmen laten zien.

Er is veel variabiliteit met betrekking tot gevoeligheid voor intratheaal toegediende baclofen. Na een enkele testdosis van 25 microgram zijn bij een volwassene tekenen van een ernstige overdosis (coma) waargenomen.

Patiënten die niet reageren op een testdosis van 100 microgram mogen geen verdere dosis meer krijgen en komen niet in aanmerking voor continue intrathecale infusies. Bewaken van de ademhaling en de hartfunctie is tijdens deze fase van essentieel belang, met name bij patiënten met een cardiopulmonale ziekte en met spierzwakte van de ademhalingsspieren of bij patiënten die worden behandeld met preparaten van het type benzodiazepine of met opiaten, met een verhoogd risico op een ademhalingsdepressie.

Titratiefase

Zodra de respons van de patiënt op Baclofen Sintetica Intratheaal via testdoses als positief is vastgesteld, wordt intrathecale infusie met een hiervoor geschikt toedieningssysteem gestart. Infectie kan het risico op chirurgische complicaties vergroten en kan pogingen om de dosis aan te passen compliceren.

Na implantatie moet de aanvankelijke totale dagelijkse dosering worden bepaald door het verdubbelen van de dosis die in de testfase een positief effect gaf en deze dosis moet gedurende een periode van 24 uur worden toegediend, tenzij het effect van de bolusdosis gedurende langer dan 12 uur aanhoudt. In dit laatste geval moet de aanvankelijk dagelijkse dosering gelijk zijn aan de dosis in de testfase en moet deze gedurende een periode van 24 uur worden toegediend. De dosis mag gedurende de eerste 24 uur niet worden verhoogd. Na de eerste 24 uur wordt de dosis dagelijks langzaam aangepast, om het gewenste effect te bereiken. Om enige overdosis te vermijden mag de verhoging niet meer zijn dan 10-30%. Patiënten met spasticiteit van cerebrale oorsprong: Na de eerste 24 uur wordt de dosis dagelijks langzaam aangepast, om het gewenste effect te bereiken. Om overdosering te vermijden mag de dosis slechts in stapjes van maximaal 5-15% worden verhoogd.

Bij gebruik van een programmeerbare pomp mag de dosering maar eenmaal per 24 uur worden aangepast. Voor niet-programmeerbare pompen die zijn aangesloten aan een katheter van 76 cm en met een afgiftesnelheid van 1 ml/dag wordt aangeraden de respons uitsluitend te evalueren met een interval van 48 uur. Als de dagelijkse dosering aanzienlijk is verhoogd zonder dat hierdoor enig klinisch effect werd waargenomen, dan moeten de pompfunctie en de permeabiliteit van de katheter worden gecontroleerd.

De ervaring in het gebruik van doses die 1000 microgram/dag overschrijden is slechts beperkt.

Tijdens de testfase, en tijdens de titratieperiode na implantatie, moeten patiënten zorgvuldig worden bewaakt in een instelling waar alle noodzakelijke apparatuur en het noodzakelijke personeel beschikbaar is. Reanimatieapparatuur moet onmiddellijk stand-by zijn in geval van een reactie die de vitale prognose bedreigt of in geval van het ontstaan van zeer ernstige bijwerkingen. Om in de peri-operatieve fase de risico's te beperken mag de pomp uitsluitend worden geïmplanteed in centra met ervaren personeel.

Onderhoudstherapie

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 onaanvaardbare bijwerkingen te induceren. De laagste dosis die een adequate respons induceert, dient te worden gebruikt. Door een dalende respons op de behandeling of door progressie van de ziekte, vereisen patiënten onder chronische behandeling geleidelijk aan hogere dosissen om een optimale respons te behouden op lange termijn. In de meerderheid van de gevallen stabiliseert de dosis zich na 1,5 tot 2 jaren behandeling. Behoud 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 diep-veneuze trombose te voorkomen.

Teneinde de symptomen adequaat onder controle te houden mag de dagelijkse dosis geleidelijk worden verhoogd met 10-30% door de doseringssnelheid van de pomp en/of de concentratie van Baclofen Sintetica Intrathecaal in het reservoir aan te passen.

De dagelijkse dosis mag ook met 10-20% verlaagd worden als de patiënt last heeft van bijwerkingen.

Wanneer een significante verhoging van de dosis plotseling noodzakelijk zou zijn, duidt dit op een katheterprobleem (knikken of losraken) of een pompstoring.

Voor langdurige onderhoudsbehandeling via continue infusie ligt de dosering van intrathecaal toegediend baclofen tussen 10 en 1200 microgram/dag, waarbij met 300-800 microgram/dag bij de meeste patiënten een adequate respons wordt bereikt.

Ongeveer 5% van de langdurig behandelde patiënten wordt ongevoelig voor dosisverhogingen. Dit kan het gevolg zijn van therapeutisch falen. Men heeft onvoldoende ervaring om enige aanbevelingen te doen omtrent het omgaan met falen van de behandeling. Af en toe werd dit fenomeen echter in het ziekenhuis behandeld met een 'geneesmiddelvakantie' bestaande uit de geleidelijke vermindering van intrathecaal toegediende baclofen gedurende een periode van 2 tot 4 weken en het overschakelen op andere methoden voor behandeling van spasticiteit (bijvoorbeeld intrathecaal toegediend morfinesulfaat zonder bewaarmiddel). Na deze periode moet de gevoeligheid voor intrathecaal toegediende baclofen mogelijk opnieuw worden vastgesteld: om een overdosis te voorkomen moet de behandeling met de initiële dosis voor continue infusie worden hervat, gevolgd door een titratiefase.

Bij het overstappen van intrathecaal toegediende baclofen op morfine en vice versa moet voorzichtigheid worden betracht (zie "Interacties").

Regelmatige klinische bewaking is noodzakelijk voor het beoordelen van de doseringsvereisten van de patiënt, om te controleren of het toedieningssysteem op de juiste wijze werkt en om eventuele bijwerkingen of de aanwezigheid van een infectie op te merken.

Staken van de behandeling.

Behalve in noodsituaties als gevolg van een overdosis moet de behandeling met opeenvolgende dosisreducties geleidelijk aan worden gestaakt. Het gebruik van Baclofen Sintetica Intrathecaal mag niet abrupt worden gestaakt (zie "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Toediening: bijzondere specificaties

Ampullen Baclofen Sintetica Intrathecaal van 10 mg/5 ml, 40 mg/20 ml en 10 mg/20 ml zijn speciaal ontwikkeld voor gebruik in infusiepompen.

De exact te selecteren concentratie is afhankelijk van de totale dagelijks vereiste dosis, alsook van de minimale infusiesnelheid van de pomp. Raadpleeg de handleiding van de fabrikant, die alle specifieke aanbevelingen bevat.

Wijze van toediening

In de meeste gevallen wordt Baclofen Sintetica Intrathecaal onmiddellijk na implantatie toegediend als een continue infusie. Zodra de patiënt is gestabiliseerd voor wat betreft de dagelijkse dosering en functionele aspecten en mits de pomp dit mogelijk maakt, kan worden overgeschakeld op een complexere toedieningsmethode, om op verschillende tijdstippen van de dag een optimale controle over de spasticiteit te hebben. Zo kunnen patiënten met verhoogde spasmen 's nachts een stijging van 20% van de infusiesnelheid per uur nodig hebben. Deze gewijzigde infusiesnelheid moet ongeveer 2 uur voor het verwachte klinische effect worden geprogrammeerd.

Elke ampul is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Niet opnieuw steriliseren.

Het geneesmiddel moet voorafgaand aan gebruik visueel worden gecontroleerd. Alleen heldere oplossingen die zo goed als vrij van deeltjes zijn, mogen worden gebruikt.

Instructies voor gebruik/bedieningsinstructies

Baclofen Sintetica Intrathecaal is bedoeld voor intrathecale injecties en continue infusies en wordt toegediend volgens de specificaties die bij elk infusiesysteem worden geleverd.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan de toediening, zie rubriek 6.6.

Bijzondere populaties

Pediatrische patiënten

Testfase

De eerste testdosis bij een lumbaalpunctie bij patiënten met een leeftijd van 4 tot <18 jaar dient 25–50 microgram/dag te bedragen, gebaseerd op leeftijd en grootte van het kind. Bij patiënten die geen respons vertonen mag de dosis elke 24 uur worden verhoogd met 25 microgram/dag. De maximale screeningsdosis mag bij pediatrische patiënten niet hoger zijn dan 100 microgram/dag. De te treffen veiligheidsmaatregelen zijn dezelfde voor volwassenen als voor kinderen, zie de sub-rubriek Testfase hierboven.

Titratiefase

De aanbevelingen zijn dezelfde voor volwassenen als voor kinderen, zie de sub-rubriek Titratiefase hierboven.

Onderhoudstherapie

Bij kinderen in de leeftijd van 4 tot <18 jaar met spasticiteit van cerebrale en spinale oorsprong varieert de aanvankelijke onderhoudsdosering voor langdurige, continue infusie van Baclofen Sintetica Intrathecaal van 25 tot 200 microgram/dag (mediane dosis: 100 microgram/dag). De totale dagelijkse dosis blijkt gedurende het eerste jaar van de therapie vaak te stijgen, daarom dient de onderhoudsdosis te worden aangepast op basis van de individuele klinische respons. De ervaring met doses hoger dan 1000 microgram/dag is beperkt. De veiligheid en werkzaamheid van intrathecaal baclofen voor de behandeling van ernstige spasticiteit van cerebrale of spinale oorsprong bij kinderen jonger dan 4 jaar zijn niet vastgesteld (zie ook rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

Er werden geen studies uitgevoerd bij patiënten met een nierinsufficiëntie die met Baclofen Sintetica Intrathecaal worden behandeld. Aangezien baclofen hoofdzakelijk onveranderd door de nieren wordt uitgescheiden, dient het met bijzondere zorg en waakzaamheid te worden gegeven aan patiënten met verminderde nierfunctie.

Leverinsufficiëntie

Er werden geen studies uitgevoerd bij patiënten met een leverinsufficiëntie die met Baclofen Sintetica Intrathecaal worden behandeld. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen aangezien de lever geen significante rol speelt in het metabolisme van baclofen na intrathecale toediening van Baclofen Sintetica Intrathecaal. Om die reden verwacht men dat een leverinsufficiëntie geen invloed zal hebben op de systemische blootstelling aan het geneesmiddel.

Ouderen

Tijdens de klinische studies werden verschillende patiënten ouder dan 65 jaar behandeld met Baclofen Sintetica Intrathecaal, zonder verhoogd risico in vergelijking met jongere patiënten. Er worden geen problemen specifiek voor deze leeftijdsgroep verwacht, aangezien de doses individueel getitreerd worden.

4.3 Contra-indicaties

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

Farmacoresistente epilepsie.

Het geneesmiddel mag niet via een andere dan de intrathecale weg worden toegediend.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Medische behandeling

De pomp mag uitsluitend worden geïmplantéerd na strikte evaluatie van de respons van de patiënt op bolusinjecties met intrathecaal toegediende baclofen en/of dosistitratie. Gezien het risico dat samenhangt met de eerste toediening en dosisaanpassing van intrathecaal toegediend baclofen (algehele depressie van de

functies van het centraal zenuwstelsel, cardiovasculaire collaps en/of ademhalingsdepressie) mogen deze stappen uitsluitend onder medisch toezicht worden uitgevoerd in een centrum dat beschikt over de vereiste apparatuur, in overeenstemming met de richtlijnen die worden gegeven in de rubriek “Dosering en wijze van toediening”. Reanimatieapparatuur moet onmiddellijk stand-by zijn in geval van symptomen van een overdosis die de vitale prognose bedreigt. Artsen dienen over voldoende ervaring met chronische behandeling met intrathecale infusies te beschikken.

Bewaking van de patiënt

De patiënt dient na een chirurgische implantatie van de pomp zorgvuldig te worden bewaakt, met name tijdens de initiële fase van het gebruik van de pomp en elke keer nadat de afgiftesnelheid en/of de baclofenconcentratie in het reservoir opnieuw worden ingesteld, totdat de respons van de patiënt op de infusie aanvaardbaar is en zich binnen redelijke grenzen heeft gestabiliseerd.

Het is van essentieel belang dat de risico's van een dergelijke behandelingsmethode tot in detail bekend zijn bij de patiënt, bij de artsen die verantwoordelijk zijn voor de patiënt en bij alle zorgverleners. Alle personen die deelnemen aan de behandeling van de patiënt of die zorg aan de patiënt verlenen, moeten duidelijk geïnformeerd zijn over de symptomen van een onder- en overdosering, van de procedures die moeten worden ingesteld in geval van intoxicatie, en van de maatregelen die thuis moeten worden genomen met betrekking tot de pomp en de plaats waar deze is ingebracht.

Voor patiënten met spasticiteit als gevolg van hoofdletsel wordt aangeraden niet door te gaan met langdurige intrathecale behandeling met baclofen voordat de symptomen van spasticiteit gestabiliseerd zijn (dat wil zeggen, minimaal één jaar na het ontstaan van het letsel).

Testfase

Tijdens de initiële testfase is een zorgvuldige bewaking van de ademhaling en de functie van hart en bloedvaten van essentieel belang, met name bij aanwezigheid van een cardiopulmonale aandoening of zwakte van de ademhalingsspieren, en bij patiënten die tegelijkertijd worden behandeld met preparaten van het type benzodiazepine of met opiaten, omdat in deze gevallen een verhoogd risico op een ademhalingsdepressie bestaat.

Voorafgaand aan de testfase met Baclofen Sintetica Intrathecaal moet worden uitgesloten dat de patiënt een infectie heeft, omdat door een systemische infectie de beoordeling van de respons van de patiënt op de injectie met Baclofen Sintetica Intrathecaal onjuist kan zijn.

Inflammatoire massa aan het uiteinde van de geïmplanteerde katheter: er werden gevallen van inflammatoire massa aan het uiteinde van de geïmplanteerde katheter gemeld, die kunnen leiden tot ernstige neurologische stoornissen, waaronder verlamming. Hoewel deze werden gemeld na toediening van Baclofen Sintetica Intrathecaal, werden ze niet bevestigd door een MRI met contraststof of histopathologie. De meest voorkomende symptomen die gepaard gaan met inflammatoire massa zijn: 1) verminderde therapeutische respons (verergering van de spasticiteit, terugkeren van spasticiteit daar waar die voorheen goed onder controle was, ontwenningssymptomen, slechte respons op progressieve verhoging van de dosis of frequentere of hoger gedoseerde toedieningen), 2) pijn, 3) neurologische achteruitgang/disfunctie. Patiënten die intrathecaal behandeld worden, dienen zorgvuldig door klinici bewaakt te worden voor eventuele nieuwe neurologische tekenen of symptomen. Clinici dienen zich te baseren op hun medisch oordeel om de meest geschikte opvolging op te zetten die aangepast is aan de specifieke behoeften van hun patiënten om vroegtijdige tekenen en symptomen van inflammatoire massa te identificeren, vooral indien gebruik wordt gemaakt van farmaceutische middelen of samenstellingen die opiaten bevatten. Bij patiënten met nieuwe neurologische tekenen of symptomen die de aanwezigheid van een inflammatoire massa suggereren, moet een neurochirurgisch consult worden overwogen, aangezien veel van de symptomen van inflammatoire massa lijken op de symptomen die patiënten met ernstige spasticiteit door hun aandoening ervaren. In sommige gevallen kan het nodig zijn om een onderzoek met beeldvorming uit te voeren om de diagnose van een inflammatoire massa te bevestigen of uit te sluiten.

Implantatie van de pomp

De patiënt dient voorafgaand aan implantatie van de pomp vrij te zijn van infecties, omdat het risico van postoperatieve complicaties anders toeneemt. Bovendien kan een systemische infectie het aanpassen van de dosis compliceren. Een lokale infectie of het verkeerd plaatsen van de katheter kan ook een onderbreking van

de toediening van het geneesmiddel veroorzaken, wat kan resulteren in het abrupt onthouden van Baclofen Sintetica Intrathecaal, wat vergezeld gaat van de hierbij behorende symptomen (zie “Onderbreking van de behandeling”).

Vullen van het reservoir

Dit dient te worden uitgevoerd door hierin getraind en volledig bevoegd personeel, in overeenstemming met de instructies van de fabrikant. De intervallen tussen het bijvullen moeten zorgvuldig worden berekend om een volledig leeg raken van het reservoir te voorkomen, omdat dit kan leiden tot het in ernstige mate opnieuw optreden van de spasticiteit of potentieel levensbedreigende symptomen van onthouding van Baclofen Sintetica Intrathecaal (zie “Onderbreking van de behandeling”). Het bijvullen moet onder strikte aseptische omstandigheden plaatsvinden, om elke microbiologische besmetting en een ernstige infectie van het centraal zenuwstelsel te voorkomen. Aangepast aan de klinische situatie moet na elke keer hervullen of hanteren van het reservoir een observatieperiode in acht worden genomen.

Uiterste voorzichtigheid is vereist bij het vullen van een geïmplanteerde pomp die is uitgerust met een poort met rechtstreekse toegang tot de intrathecale katheter, omdat een rechtstreekse injectie in de katheter kan leiden tot een overdosis die de vitale prognose kan bedreigen.

Dosisaanpassing: aanvullende opmerkingen.

Baclofen Sintetica Intrathecaal moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt om overmatige zwakte of een val te voorkomen wanneer een bepaalde mate van spasticiteit nodig is voor het opstaan en voor de balans tijdens het lopen, of wanneer de spasticiteit bijdraagt aan het onderhouden van de functionaliteit. Het kan belangrijk zijn om een bepaalde hoeveelheid spierspanning te behouden en om soms spasmen te verdragen, om de bloedcirculatie mogelijk te maken en om een mogelijk ontstaan van diep-veneuze trombose te voorkomen.

Daar waar mogelijk moet het gebruik van alle andere gelijktijdig gebruikte orale spasmolytica worden gestaakt om een mogelijke overdosis of ongewenste interacties te voorkomen; dit geschiedt bij voorkeur voorafgaand aan het starten van de infusie met Baclofen Sintetica Intrathecaal en onder nauwkeurig medisch toezicht. Tijdens chronische behandeling met Baclofen Sintetica Intrathecaal moet echter elke abrupte vermindering of staking van de gelijktijdig gebruikte spasmolytica worden vermeden.

Voorzorgen bij bijzondere populaties

Bij patiënten met een vertraagde circulatie van het cerebrospinale vocht, bijvoorbeeld als gevolg van een blokkade die wordt veroorzaakt door een ontsteking of een trauma, kan de vertraagde migratie van Baclofen Sintetica Intrathecaal de spasmolytische werking verminderen en de bijwerkingen versterken.

Patiënten met *psychotische stoornissen, schizofrenie, toestand van verwarring of de ziekte van Parkinson* moeten steeds voorzichtig worden behandeld met Baclofen Sintetica Intrathecaal en strikt worden bewaakt wanneer exacerbaties van dergelijke aandoeningen zijn waargenomen na orale toediening van baclofen.

Patiënten met bijkomende risicofactoren voor zelfmoord dienen tijdens de geneesmiddelentherapie met Baclofen Sintetica Intrathecaal onder nauwlettend toezicht te staan. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moeten erop worden gewezen alert te zijn op het optreden van klinische verergering, suïcidaal gedrag, zelfmoordgedachten of ongewone gedragsveranderingen en om onmiddellijk een arts te raadplegen als deze symptomen optreden (zie rubriek 4.8).

Met name patiënten met *epilepsie* moeten worden bewaakt, omdat in sommige gevallen convulsies kunnen optreden door een overdosis of door het onthouden van de medicatie en zelfs tijdens een onderhoudsbehandeling met een therapeutische dosis Baclofen Sintetica Intrathecaal.

Baclofen Sintetica Intrathecaal moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van autonome dysreflexie. Nociceptieve stimulatie of het abrupt onthouden van Baclofen Sintetica Intrathecaal kan dergelijke episodes versnellen.

Dezelfde voorzichtigheid is noodzakelijk in aanwezigheid van *cerebrovasculaire of respiratoire insufficiëntie*, omdat baclofen deze condities kan versterken.

Het is onwaarschijnlijk dat Baclofen Sintetica Intrathecaal een effect heeft op een *onderliggende, niet aan het centraal zenuwstelsel gerelateerde ziekte*, omdat de systemische biologische beschikbaarheid van het product na intrathecale toediening aanzienlijk lager is dan via de orale weg.

Op basis van observaties die zijn gedaan tijdens behandeling met baclofen via de **orale** weg wordt in de volgende gevallen voorzichtigheid aangeraden: voorgeschiedenis met gastroduodenale zweren, reeds bestaande hypertonie van de sfincter, nierinsufficiëntie.

Bij gebruik van orale baclofen zijn in zeldzame gevallen verhoogde waarden voor SGOT (ASAT), alkalische fosfatase en bloedglucose geregistreerd.

Voorzorgen bij pediatrische patiënten

Kinderen dienen voldoende lichaamsgewicht te hebben om de implanteerbare pomp voor chronische infusie te kunnen plaatsen. Het gebruik van intrathecaal toegediende baclofen bij pediatrische patiënten mag alleen worden voorgeschreven door medisch specialisten met de noodzakelijke kennis en ervaring. Er zijn heel weinig klinische gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid van het gebruik van Baclofen Intrathecaal bij kinderen jonger dan vier jaar.

Het transcutaan inbrengen van de katheter tijdens implantatie van de pomp en de aanwezigheid van een PEG-sonde verhogen de incidentie van infecties bij kinderen.

Nierinsufficiëntie

Na orale behandeling met baclofen werden ernstige neurologische bijwerkingen gemeld bij patiënten met nierinsufficiëntie. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer Baclofen Sintetica Intrathecaal wordt toegediend aan patiënten met een nierinsufficiëntie. De dosering moet mogelijk worden verlaagd om rekening te houden met de klinische toestand of de mate waarin de nierklaring is afgenomen.

Oudere patiënten

Tijdens klinisch onderzoek zijn verscheidene patiënten ouder dan 65 jaar zonder specifieke problemen behandeld met intrathecaal toegediende baclofen. Bij *oudere patiënten* is de kans op bijwerkingen groter bij oraal gebruik van baclofen in de titratiefase en dit kan ook van toepassing zijn op Baclofen Sintetica Intrathecaal. Omdat het bepalen van de optimale dosis individueel plaatsvindt, is het echter onwaarschijnlijk dat behandeling bij oudere patiënten specifieke problemen oplevert.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per maximale dagelijkse dosis, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

Onderbreking van de behandeling

Het abrupt staken van de behandeling met intrathecaal toegediende baclofen, ongeacht de reden, wat zich uit door een toename van de spasticiteit, pruritus, paresthesie en hypotensie, is de oorzaak van de bijwerkingen met onder meer een hyperactieve toestand met snelle oncontroleerbare spasmen, hyperthermie en symptomen die consistent zijn met het neuroleptisch maligne syndroom (NMS), bijvoorbeeld een verwarde mentale toestand en spierrigiditeit. In zeldzame gevallen heeft dit zich verder ontwikkeld tot epileptische aanvallen/status epilepticus, rhabdomyolyse, coagulopathie, multipel orgaanfalen en overlijden. Alle patiënten die met intrathecaal toegediende baclofen werden behandeld lopen het potentiële risico op onthouding. Sommige klinische kenmerken die samenhangen met onthouding van intrathecaal toegediende baclofen kunnen lijken op autonome dysreflexie, infectie (sepsis), maligne hyperthermie, neuroleptisch maligne syndroom (NMS) of andere aandoeningen die samenhangen met status hypermetabolicus of uitgebreide rhabdomyolyse.

Patiënten en hun zorgverleners moeten worden geïnformeerd over het belang van het aanhouden van het schema voor de afspraken voor het bijvullen van de pompen en tekenen en symptomen van onthouding van baclofen moeten hen alarmeren, met name die verschijnselen die zich al in een vroeg stadium van het onthoudingssyndroom voordoen (bijvoorbeeld priapisme).

In de meeste gevallen traden de onthoudingssymptomen binnen enkele uren na het staken van de behandeling met intrathecaal toegediende baclofen op. Vaak voorkomende redenen voor abrupte onthouding van behandeling met intrathecaal toegediende baclofen zijn onder meer een storing van de katheter (met name losraken), een excessief laag volume van het pompreservoir en het leeg raken van de batterij van de pomp; in sommige gevallen kan een menselijke fout de oorzaak zijn of een rol gespeeld hebben. Preventie van abrupte onthouding van intrathecaal toegediend baclofen vereist zorgvuldige aandacht voor de programmering en de bewaking van het infusiesysteem, het schema/de procedures voor het opnieuw vullen en de pomparmen.

Bij stopzetten van Baclofen Sintetica Intrathecaal wordt aangeraden om zo snel mogelijk de behandeling met Baclofen Sintetica Intrathecaal opnieuw te starten met dezelfde of bijna dezelfde dosis als is gebruikt voor de onderbreking van de behandeling. Indien het heropstarten van intrathecale toediening echter wordt uitgesteld,

kan een behandeling met GABA-ergische agonisten, zoals orale of enterale baclofen, of orale, enterale of intraveneuze benzodiazepines, potentieel fatale sequelae voorkomen. Men mag niet vertrouwen op orale of enterale baclofen alleen om de progressie van ontwenning van intrathecaal toegediende baclofen te voorkomen.

Het is uitermate belangrijk dat de instructies van de fabrikant met betrekking tot implantatie, pompprogrammering en/of het bijvullen van het reservoir strikt worden opgevolgd.

Scoliose

Ontstaan van scoliose of verslechtering van een reeds bestaande scoliose is gemeld bij patiënten behandeld met dit middel. Tijdens de behandeling met dit middel dient op tekenen van scoliose te worden gecontroleerd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van **orale** baclofen en een levodopa/DDC-remmer resulteerde in een verhoogd risico op bijwerkingen zoals visuele hallucinaties, verwarring, hoofdpijn en misselijkheid. Verergering van de symptomen van Parkinsonisme zijn tevens gerapporteerd. Voorzichtigheid is daarom geboden wanneer Baclofen Sintetica Intrathecaal wordt toegediend aan patiënten die behandeld worden met levodopa/DDC-remmer.

De beschikbare ervaring is niet systematisch genoeg om te voorspellen wat de specifieke interacties van Baclofen Sintetica Intrathecaal met andere geneesmiddelen kunnen zijn.

Daar waar mogelijk moet het gebruik van alle andere gelijktijdig gebruikte orale spasmolytica worden gestaakt om een mogelijke overdosis of ongewenste interacties te voorkomen; dit geschiedt bij voorkeur voorafgaand aan het starten van de infusie met Baclofen Sintetica Intrathecaal en onder nauwkeurig medisch toezicht.

Tijdens chronische behandeling met Baclofen Sintetica Intrathecaal moet echter elke abrupte vermindering of staking van de gelijktijdig gebruikte spasmolytica worden vermeden.

Een combinatie van morfine en intrathecaal toegediende baclofen heeft bij één patiënt hypotensie veroorzaakt. De kans op dyspneu of andere symptomen van het centraal zenuwstelsel kan niet worden uitgesloten bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen.

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen via de intrathecale weg is in beperkte mate getest en er is weinig bekend over de veiligheid van dergelijke combinaties.

Het onderdrukkende effect van alcohol en andere preparaten die op dit niveau werkzaam zijn op het centraal zenuwstelsel kan bovenop het effect van Baclofen Sintetica Intrathecaal komen.

Gelijktijdige behandeling met orale baclofen en tricyclische antidepressiva kan het effect van baclofen versterken en een duidelijke hypotonie van de spieren veroorzaken. Bij dit type combinaties wordt voorzichtigheid aangeraden bij het gebruik van Baclofen Sintetica Intrathecaal.

Omdat gelijktijdig gebruik van orale baclofen en antihypertensiva een daling in de bloeddruk kan versterken, kan het noodzakelijk blijken om de bloeddruk te bewaken en de dosering van het antihypertensivum opnieuw in te stellen.

Gelijktijdig gebruik van intrathecaal toegediende baclofen en algemene anesthesie (bijvoorbeeld fentanyl, propofol) kan het risico op hartstoornissen en toevallen verhogen. Men dient dus waakzaam te zijn bij toediening van anesthesie aan patiënten die intrathecaal Baclofen Sintetica Intrathecaal toegediend krijgen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende en goed gecontroleerde studies uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Baclofen passeert de placentabarrière. Baclofen Sintetica Intrathecaal mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de potentiële voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's voor de foetus. Bij dieronderzoek is bij orale toediening een teratogeen effect van baclofen aangetoond (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of er meetbare concentraties van het middel in de moedermelk kunnen worden gevonden bij moeders die worden behandeld met Baclofen Sintetica Intrathecaal en borstvoeding geven. Bij therapeutische doseringen die via de mond (oraal) worden gegeven, komt de werkzame stof in de moedermelk terecht, maar in zodanig kleine hoeveelheden dat de baby daar waarschijnlijk geen ongewenste effecten van ondervindt.

Vruchtbaarheid

Bij palpatie zijn bij ongeveer 4% van de patiënten met multiple sclerose die tot maximaal één jaar met orale baclofen werden behandeld ovariumcysten ontdekt. In de meeste gevallen verdwenen de cysten spontaan terwijl de patiënt het geneesmiddel bleef ontvangen. Van ovariumcysten is bekend dat deze bij een deel van de normale vrouwelijke populatie spontaan kunnen optreden.

4.7 Beïnvloeding van rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bij sommige patiënten die intrathecaal toegediende baclofen kregen werden centraal zenuwstelselonderdrukkende effecten zoals slaperigheid en sedatie vastgesteld. Andere geregistreerde bijwerkingen zijn o.a. ataxie, hallucinaties, diplopie en onttrekings symptomen. Patiënten die deze bijwerkingen ervaren moeten worden geadviseerd geen voertuigen te besturen en geen machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In veel gevallen kan een oorzakelijk verband tussen de waargenomen effecten en toediening van baclofen niet worden vastgesteld, omdat de meeste van de gemelde bijwerkingen ook met de onderliggende ziekte kunnen samenhangen. Desalniettemin lijken sommige vaak gemelde bijwerkingen (slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid, hypotensie, hypotonie) geneesmiddelgerelateerd te zijn. Deze effecten zijn in de meeste gevallen van voorbijgaande aard en treden voornamelijk op tijdens de testfase of bij wijzigingen in de concentratie.

Tabel 1.

Bijwerkingen worden vermeld in systeem/orgaanklasse volgens MedDRA.

Bijwerkingen worden ingedeeld naar systeemklasse en frequentie, binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst, in overeenstemming met de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Soms:	dehydratie
Psychische stoornissen	
Vaak	depressie, angst, agitatie
Soms	zelfmoordgedachten, zelfmoordpoging (zie rubriek 4.4), hallucinaties, paranoia, euforische stemming
Niet bekend	dysforie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	slaperigheid (met name tijdens de testfase)
Vaak	convulsie, sedatie, duizeligheid/een licht gevoel in het hoofd, epileptische insulten (met name na het abrupt staken van de behandeling), hoofdpijn, paresthesie, dysartrie, lethargie, slapeloosheid, verwarring/desoriëntatie
Soms	ataxie, geheugenstoornis, nystagmus
Convulsie en hoofdpijn komen vaker voor bij patiënten met spasticiteit van cerebrale oorsprong dan bij patiënten met spasticiteit van spinale oorsprong	
Oogaandoeningen	
Vaak	accommodatiestoornissen, wazig zien, diplopie
Hartaandoeningen	
Soms	bradycardie
Vaataandoeningen	
Vaak	hypotensie
Soms	hypertensie, diep-veneuze trombose, opvliegers, bleekheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	ademhalingsdepressie, longontsteking, kortademigheid
Niet bekend	bradypneu
Maagdarmstelselaandoeningen	

Vaak	misselijkheid/braken, obstipatie, droge mond, diarree, verminderde eetlust, toegenomen speekselvorming
Soms	ileus, dysfagie, hypogeusie
Misselijkheid en braken komen vaker voor bij patiënten met spasticiteit van cerebrale oorsprong dan bij patiënten met spasticiteit van spinale oorsprong	
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	urticaria, pruritus, gezichtsoedeem of perifeer oedeem
Soms	alopecia, hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak	spierhypotonie (met name tijdens de testfase - bijwerkingen van voorbijgaande aard)
Vaak	spierhypertonie
Niet bekend	scoliose (zie rubriek 4.4)
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	urine-incontinentie, urineretentie
Urineretentie komt vaker voor bij patiënten met spasticiteit van cerebrale oorsprong dan bij patiënten met spasticiteit van spinale oorsprong	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaak	seksuele disfunctie (intrathecaal toegediende Baclofen Sintetica Intrathecaal kan erectie en ejaculatie tegenwerken. Dit effect is gewoonlijk reversibel na onthouding van Baclofen Sintetica Intrathecaal)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	asthenie, pyrexie, pijn, koude rillingen
Soms	hypothermie
Zelden	potentieel levensbedreigende onthoudingssymptomen, als gevolg van een plotselinge onderbreking van de geneesmiddeltoediening (zie "Onderbreking van de behandeling")

Bijwerkingen als gevolg van het toedieningssysteem (bijvoorbeeld inflammatoire massa aan het uiteinde van de geïmplanteerde katheter, losraken van de katheter, plaatselijke infectie, meningitis, overdosis als gevolg van een onjuiste manipulatie van het systeem) worden hier niet gemeld.

In een screeningsonderzoek kwamen in aanwezigheid van een PEG-sonde diepliggende infecties bij kinderen vaker voor.

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, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De patiënt moet gedurende de gehele behandeling zorgvuldig worden bewaakt op tekenen en symptomen van overdosering, met name tijdens de initiële testfase en de titratiefase, maar ook wanneer toediening van Baclofen Sintetica Intrathecaal na een korte opschorting opnieuw wordt hervat.

Aanwijzingen voor een overdosering kunnen plotseling verschijnen of sluipend zijn.

Symptomen van een overdosering: excessieve spierhypotonie, slaperigheid, een licht gevoel in het hoofd, duizeligheid, sedatie, epileptische aanvallen, bewustzijnsverlies, ptyalisme, hypothermie, misselijkheid en braken.

Bij ernstige overdosering treden ademhalingsdepressie, apneu en coma op.

Er kan bijvoorbeeld een ernstige overdosering optreden als de inhoud van de katheter per ongeluk in de intrathecale ruimte terechtkomt tijdens de controle van de permeabiliteit/positie van de katheter. Programmeerfouten, overdreven snelle dosisverhogingen en gelijktijdige behandeling met orale baclofen zijn andere mogelijke oorzaken van een overdosering. Tevens moet worden onderzocht of er sprake is van een gebrekkige werking van de pomp.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum voor de behandeling van een overdosering met Baclofen Sintetica Intrathecaal. De volgende maatregelen worden gewoonlijk genomen:

- 1) Draineer eventueel resterend baclofen zo snel mogelijk uit de pomp.
- 2) Indien nodig kunnen patiënten met een ademhalingsdepressie worden geïntubeerd totdat het geneesmiddel is geëlimineerd.

In bepaalde rapporten wordt gesuggereerd dat fysostigmine in staat is een einde te maken aan bijwerkingen van het centraal zenuwstelsel, met name aan slaperigheid en ademhalingsdepressie.

Bij intraveneus injecteren van fysostigmine is echter voorzichtigheid geboden, omdat dit epileptische aanvallen, bradycardie en cardiale geleidingsstoornissen kan veroorzaken. Een test is mogelijk met intraveneus toegediend fysostigmine 1-2 mg gedurende een periode van 5 tot 10 minuten. Tijdens deze periode moet de patiënt strikt worden bewaakt. Met een interval van 30 tot 60 minuten kunnen herhaalde doses van 1 mg worden gegeven, om de ademhaling en de vigilantie voldoende op peil te houden als de patiënt gunstig reageert.

Fysostigmine kan ineffectief zijn in gevallen van een massale overdosis en de patiënt moet dan mogelijk kunstmatig worden beademd.

In die gevallen waarbij een lumbaalpunctie niet gecontra-indiceerd is, kan het verwijderen van 30-40 ml cerebrospinaal vocht in een vroeg stadium van de intoxicatie worden overwogen, om de baclofenconcentratie in het cerebrospinaal vocht te verminderen.

Handhaven van de cardiovasculaire functie. Tijdens aanvallen: voorzichtige intraveneuze injectie met diazepam.

Fysostigmine wordt alleen aanbevolen bij ernstige toxiciteit die niet reageert op ondersteunende maatregelen. Bij kinderen mag een dosis van 0,02 mg/kg fysostigmine intraveneus worden toegediend met een snelheid die niet hoger mag zijn dan 0,5 mg per minuut. Deze dosis mag met een interval van 5 tot 10 minuten worden herhaald totdat een therapeutisch effect is bereikt of totdat een totale dosis van 2 mg is toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Spierrelaxantia, andere centraal werkende middelen

ATC-code: M03B X01

Werkingsmechanisme

Baclofen vertraagt de mono- en polysynaptische reflextransmissie in het ruggenmerg, door stimulering van de GABA_B-receptoren.

Farmacodynamische effecten

De chemische structuur van baclofen is analoog aan die van gamma-aminoboterzuur (GABA), een inhiberende neurotransmitter.

De neuromusculaire transmissie wordt door baclofen niet veranderd. Baclofen heeft een antinociceptieve werking. Bij neurologische aandoeningen die gepaard gaan met spasmen van de skeletmusculatuur manifesteren de eigenschappen van baclofen zich niet alleen in de vorm van een effect op de reflexmatige spiercontracties, maar ook als een duidelijke daling van de intensiteit van pijnlijke spasmen en clonus.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Baclofen verbetert de mobiliteit van de patiënt, biedt de patiënt een grotere autonomie en vergemakkelijkt fysiotherapie.

Baclofen onderdrukt het centraal zenuwstelsel in zijn geheel, wat sedatie, slaperigheid en respiratoire en cardiovasculaire depressie veroorzaakt.

Er is tevens gebleken dat baclofen door GABA_B-receptorstimulatie een dosisafhankelijk effect heeft op erectiele dysfunctie bij mannen (zie rubriek 4.8).

Baclofen Sintetica Intrathecaal kan worden gezien als alternatief voor destructieve neurochirurgische procedures.

Door het rechtstreeks in de intrathecale ruimte aanbrengen van baclofen kan de spasticiteit worden behandeld bij doses van minimaal 400 tot 1.000 maal lager dan via de orale weg noodzakelijk zouden zijn.

Intrathecale bolus

De werking van het geneesmiddel begint gewoonlijk een half uur tot een uur na toediening van een enkele intrathecale dosis. Het spasmolytische piekeffect treedt ongeveer 4 uur na toediening van de dosis op en werkt 4 tot 8 uur. De aanvang van de werking, de piekrespons en de duur van het effect kunnen per patiënt variëren, afhankelijk van de dosis, de ernst van de symptomen en de methode en de snelheid van toediening.

Continue infusie

Het spasmolytische effect van baclofen begint 6 tot 8 uur na aanvang van de continue infusie en bereikt binnen 24 tot 48 uur zijn piek.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij het interpreteren van de volgende kinetische parameters moet rekening worden gehouden met de intrathecale aard van de toediening en de vertraagde circulatie in het cerebrospinaal vocht.

Absorptie

Door rechtstreekse infusie in het cerebrospinaal vocht kunnen absorptieprocessen worden vermeden en kan de stof via adsorptie in contact komen met receptorplaatsen in de dorsale hoorn van het ruggenmerg.

Distributie

Na een eenmalige intrathecale bolusinjectie/kortdurende infusie ligt het distributievolume tussen 22 en 157 ml, berekend aan de hand van de in het cerebrospinaal vocht aanwezige concentraties. Als het als continue intrathecale infusie wordt gegeven produceert een dagelijkse dosering van 50 tot 1.200 microgram in lumbaal cerebrospinaal vocht steady-state-concentraties baclofen van 130-1.240 nanogram/ml. Op basis van de halfwaardetijd die in het cerebrospinaal vocht wordt gemeten, worden binnen 1-2 dagen steady-state-concentraties bereikt. Tijdens intrathecale infusie komen de plasmaconcentraties niet uit boven 5 nanogram/ml, wat bevestigt dat de passage van baclofen door de bloed-hersenbarrière laag is.

Eliminatie

Na een enkele intrathecale bolusinjectie/kortdurende infusie van 50 tot 136 microgram baclofen ligt de halfwaardetijd in cerebrospinaal vocht tussen 1 en 5 uur. De halfwaardetijd van baclofen in cerebrospinaal vocht is bij steady state niet bepaald.

De gemiddelde klaring uit cerebrospinaal vocht is ongeveer 30 ml/uur, zowel na een enkele bolusinjectie als na continue infusie in de lumbale subarachnoïdale ruimte met behulp van een implanteerbare pomp.

Tijdens continue intrathecale infusie en nadat steady state is bereikt, bouwt zich tussen lumbaal cerebrospinaal vocht en subarachnoïdaal cisternaal cerebrospinaal vocht een concentratiegradiënt van baclofen op van de grootteorde van 1,8:1 en 8,7:1 (gemiddeld = 4:1). Dit is van klinisch belang omdat spasticiteit van de onderste ledematen met slechts weinig effect op de bovenste ledematen doeltreffend kan worden behandeld, met minder bijwerkingen in het centraal zenuwstelsel als gevolg van de werking van het geneesmiddel op de hersencentra.

Bijzondere populaties

Oudere patiënten

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij oudere patiënten na toediening van Baclofen Sintetica Intrathecaal. Wanneer één enkele dosis van de orale vorm wordt toegediend, suggereren gegevens dat oudere patiënten een tragere eliminatie hebben maar een vergelijkbare systemische blootstelling aan baclofen in vergelijking met jongvolwassenen. De extrapolatie van deze resultaten van behandeling met meerdere doses suggereren echter geen significant farmacokinetisch verschil tussen jongvolwassenen en oudere patiënten.

Pediatische patiënten

Pediatische patiënten (in de leeftijd van 8-18 jaar) die chronisch intrathecale baclofen via het infuus kregen in een dosis van 77-400 microgram/dag hadden plasmaconcentraties op of beneden 10 nanogram/ml.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij patiënten met een leverinsufficiëntie na toediening van Baclofen Sintetica Intrathecaal. Aangezien de lever echter geen significante rol speelt in de dispositie van baclofen, is het onwaarschijnlijk dat de farmacokinetiek ervan wordt gewijzigd tot een klinisch significant niveau bij patiënten met een leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij patiënten met een nierinsufficiëntie na toediening van Baclofen Sintetica Intrathecaal. Aangezien baclofen hoofdzakelijk onveranderd via de nieren wordt

geëlimineerd, kan accumulatie van onveranderd geneesmiddel bij patiënten met een nierinsufficiëntie niet uitgesloten worden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit een twee jaar durend onderzoek bij ratten (orale weg) is gebleken dat baclofen niet carcinogeen is. Dit onderzoek toonde een dosisafhankelijke stijging van de incidentie van ovariumcysten en een minder duidelijke stijging van de incidentie van hypertrofische en/of hemorragische bijniereën. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend. Mutagenesetesten *in vitro* en *in vivo* toonden geen mutageen effect aan.

Bij hoge doses verhoogt orale baclofen de incidentie van omfalokèles (buikhernia's) bij de foetussen van ratten. Bij muizen zijn geen teratogene effecten waargenomen.

Na toediening van hoge doses oraal baclofen werd een stijging van de incidentie van onvolledige sternale ossificatie bij foetussen van ratten waargenomen. Hoge doses orale baclofen verhoogde ook de incidentie van niet-geossificeerde falangeale nucleï van voor- en achterpoten bij de foetussen van konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Van dextrose is aangetoond dat het onverenigbaar is met baclofen, omdat tussen de twee stoffen een chemische reactie optreedt.

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

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan gebruik en na opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Baclofen Sintetica Intrathecaal, 0,05 mg/ml oplossing voor injectie

Ampullen van 2 ml, gemaakt van helder, kleurloos type I-glas, met een breuklijn en een blauw gekleurde markeerring.

Doos met 5 en 10 ampullen met 1 ml oplossing.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Eventueel resterend product dient te worden verwijderd.

Instructies voor gebruik/bedieningsinstructies

Baclofen Sintetica Intrathecaal is ontworpen voor intrathecale injecties en continue infusies en wordt toegediend volgens de specificaties die bij elk infusiesysteem worden geleverd.

Om de verpakking van Baclofen Sintetica Intrathecaal te openen, houdt u de verpakking met twee handen vast en draait u de randen in tegenovergestelde richting tot aan de opening.

Stabiliteit

Van intrathecaal toegediende baclofen is aangetoond dat het in een EU-gecertificeerde pomp gedurende 180 dagen stabiel is.

Voorafgaand aan toediening moet een geneesmiddel voor parenteraal gebruik, wanneer mogelijk, worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes en op eventuele veranderingen in kleur.

Specifieke instructies voor toediening

De exact te selecteren concentratie is afhankelijk van de totale dagelijks vereiste dosis, alsook van de minimale infusiesnelheid van de pomp. Raadpleeg de handleiding van de fabrikant, voor alle specifieke aanbevelingen.

Verdunning

Wanneer gebruikers andere concentraties dan 50, 500 of 2000 microgram/ml willen verkrijgen moet Baclofen Sintetica Intrathecaal onder aseptische omstandigheden worden verdund in een steriele natriumchloride-oplossing voor injecties zonder bewaarmiddel.

Toedieningssystemen

Voor langdurige intrathecale toediening baclofen zijn verscheidene systemen gebruikt. Hierbij kunnen onder meer EU-gecertificeerde pompen worden genoemd, wat implanteerbare systemen zijn die zijn uitgerust met een hervulbaar reservoir en die - onder plaatselijke of algehele anesthesie - onder de huid of in een holte, meestal in de buikwand, worden geïmplanteerd. Deze systemen worden met een intrathecale katheter verbonden die subcutaan in de subarachnoïdale ruimte gaat.

Voorafgaand aan gebruik van deze systemen moeten gebruikers ervoor zorgen dat technische specificaties en de chemische stabiliteit van baclofen in het reservoir voldoen aan de condities die vereist zijn voor intrathecale toediening van intrathecaal toegediende baclofen.

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

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Münster
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 120888

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 september 2018

Datum van laatste verlenging: 25 juni 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5, 4.7, 4.8, 4.9, 5.1 en 5.2: 19 november 2020