

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Baclofen Aguettant Intrathecal 10 mg/5 ml, oplossing voor infusie
Baclofen Aguettant Intrathecal 40 mg/20 ml, oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Baclofen Aguettant Intrathecal 10 mg/5 ml, oplossing voor infusie
1 ml oplossing voor infusie bevat 2,0 mg (2.000 microgram) baclofen, 3,5 mg natrium
1 ampul bevat 10 mg (10.000 microgram) baclofen, 17,5 mg natrium

Baclofen Aguettant Intrathecal 40 mg/20 ml, oplossing voor infusie
1 ml oplossing voor infusie bevat 2,0 mg (2.000 microgram) baclofen, 3,5 mg natrium
1 ampul bevat 40 mg (40.000 microgram) baclofen, 70 mg natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.
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 Aguettant Intrathecal is geïndiceerd bij patiënten met ernstige chronische spasticiteit als gevolg van een trauma, multiple sclerose of andere ruggenmergaandoeningen, die niet reageert op behandeling met orale baclofen of andere oraal toegediende spasmolytica en/of bij patiënten die onaanvaardbare bijwerkingen ervaren bij effectieve orale doses.

Baclofen Aguettant 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.

Pediatrische patiënten

Baclofen Aguettant Intrathecal is geïndiceerd voor gebruik bij 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 ziekten van het ruggenmerg) die niet reageren op oraal toegediende antispasmodica (waaronder orale baclofen) en/of die onaanvaardbare bijwerkingen ondervinden bij effectieve orale doses.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Baclofen Aguettant Intrathecal is bedoeld voor toediening als éénmalige bolus-testdosis (via spinale katheter of lumbaalpunctie) en, voor chronisch gebruik, via een implanteerbare pomp die geschikt is voor continue toediening van Baclofen Aguettant Intrathecal 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

afgiftesysteem 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 gegeven door de fabrikanten van de pomp en men dient deze instructies strikt op te volgen.

De doeltreffendheid van intrathecaal toegediend baclofen is aangetoond in gecontroleerde, gerandomiseerde onderzoeken waarin een EUgecertificeerde pomp werd gebruikt. Dit is een implanteerbaar toedieningssysteem: vlak onder de huid, meestal in de buikwand, wordt een navulbaar reservoir ingeplant. Dit systeem wordt op een intrathecale katheter aangesloten die subcutaan naar 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. Gewoonlijk wordt een bolustestdosis toegediend via een lumbaalpunctie of een intrathecale katheter, om een reactie uit te lokken. 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 intrathecaal 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 Aguettant Intrathecal 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 dagdosis worden bepaald door het verdubbelen van de dosis die in de testfase een positief effect gaf en deze dosis moet over 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 aanvangsdosis gelijk zijn aan de dosis in de testfase en moet deze over 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 1030%. Patiënten met spasticiteit van cerebrale oorsprong: om het gewenste effect te bereiken wordt de dosis na de eerste 24 uur dagelijks langzaam aangepast. Om enige overdosis te vermijden mag de dosis slechts in stapjes van maximaal 515% worden verhoogd.

Bij gebruik van een programmeerbare pomp mag de dosering maar eens om de 24 uur worden aangepast. Voor nietprogrammeerbare 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 1.000 microgram/dag overschrijden is slechts beperkt. Tijdens de testfase, en tijdens de titratieperiode na implantatie, moet de patiënten zorgvuldig worden bewaakt in een instelling waar alle noodzakelijke apparatuur en het noodzakelijke personeel beschikbaar is. Reanimatieapparatuur moet onmiddellijk standby zijn in geval van een reactie die de vitale prognose

bedreigt of in geval van het ontstaan van zeer ernstige bijwerkingen. Om in de perioperatieve fase de risico's te beperken mag de pomp uitsluitend worden ingeplant 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 ondraaglijke bijwerkingen te induceren. De laagste dosis die een adequate respons induceert, dient te worden gebruikt. Vanwege een afnemende respons op de behandeling of vanwege ziekteprogressie, hebben patiënten die chronisch worden behandeld geleidelijk hogere doses nodig om een optimale respons op lange termijn te behouden. In de meeste gevallen stabiliseert de dosis na 1,5 tot 2 jaar 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 diepe veneuze trombose te voorkomen.

Om de symptomen voldoende onder controle te houden, mag de dagelijkse dosis geleidelijk worden verhoogd met 10-30%, waarbij het pompdebiet en/of de concentratie van Baclofen Aguetant Intrathecal in het reservoir worden aangepast. De dagelijkse dosis mag ook met 10-20% worden verlaagd 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 intrathecally toegediend baclofen tussen 10 en 1.200 microgram/dag, waarbij met 300-800 microgram/dag bij de meeste patiënten een afdoende 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 intrathecally toegediende baclofen gedurende een periode van 2 tot 4 weken en het overschakelen op andere methoden voor behandeling van spasticiteit (bv. intrathecally toegediend morfiënesulfaat zonder bewaarmiddel). Na deze periode moet de gevoeligheid voor intrathecally 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 intrathecally 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 Aguetant Intrathecal mag niet abrupt worden gestaakt (zie 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

Toediening: bijzondere specificaties

Ampullen Baclofen Aguetant Intrathecal 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 Aguetant Intrathecal toegediend als een continue infusie onmiddellijk na implantatie. Zodra de patiënt gestabiliseerd is 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 en verwerking

Baclofen Aguettant Intrathecal is bestemd voor intrathecale injecties en continue infusies en wordt toegediend volgens de specificaties die bij elk infusiesysteem worden geleverd.

Voor instructies over verdunning van het product voorafgaand aan 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 nemen veiligheidsmaatregelen zijn dezelfde bij volwassenen en kinderen, zie de subrubriek testfase hierboven.

Titratiefase

De aanbevelingen zijn dezelfde bij volwassenen en kinderen, zie de subrubriek tritratiefase 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 Aguettant Intrathecal 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 1.000 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).

Nierfunctiestoornis

Er werden geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met nierfunctiestoornis die met Baclofen Aguettant Intrathecal worden behandeld. Aangezien baclofen hoofdzakelijk onveranderd door de nieren wordt uitgescheiden, moet het met bijzondere zorg en waakzaamheid gegeven worden aan patiënten met verminderde nierfunctie.

Leverfunctiestoornis

Er werden geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met leverfunctiestoornis die met Baclofen Aguettant Intrathecal worden behandeld. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen aangezien de lever geen belangrijke rol speelt in het metabolisme van baclofen na intrathecale toediening van Baclofen Aguettant Intrathecal. Om die reden verwacht men dat leverfunctiestoornis geen invloed zal hebben op de systemische blootstelling aan het geneesmiddel.

Oudere populatie

Er werden verschillende patiënten ouder dan 65 jaar behandeld met Baclofen Aguettant Intrathecal tijdens de klinische onderzoeken, 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 Contraindicaties

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

Medicatie-resistente 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 ingeplant na strikte evaluatie van de respons van de patiënt op bolusinjecties met intratheaal toegediende baclofen en/of dosistitratie. Gezien het risico dat samenhangt met de eerste toediening en dosisaanpassing van intratheaal 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 standby zijn in geval van symptomen van een overdosis die de vitale prognose bedreigen. Artsen moeten voldoende ervaring hebben met chronische behandeling met intrathecale infusies.

Bewaking van de patiënt

De patiënt moet na een chirurgische implantatie van de pomp zorgvuldig 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 nauwkeurig bekend zijn bij de patiënt, bij de artsen die verantwoordelijk zijn voor de behandeling van 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 zijn geïnformeerd 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 (d.w.z. 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 Aguettant Intrathecal 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 Aguettant Intrathecal onjuist kan zijn.

Inflammatoire massa aan het uiteinde van de ingeplante katheter: er werden gevallen van inflammatoire massa aan het uiteinde van de ingeplante katheter gemeld, die kunnen leiden tot ernstige neurologische stoornissen, waaronder verlamming. Hoewel deze werden gemeld na toediening van Baclofen Aguettant Intrathecal, werden ze niet bevestigd door een MRI met contraststof of histopathologie. De meest voorkomende symptomen die gepaard gaan met inflammatoire massa zijn de volgende: 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 meer frequente of hoger gedoseerde toedieningen), 2) pijn, 3) neurologische achteruitgang/disfunctie. Patiënten die intratheaal behandeld worden, dienen zorgvuldig opgevolgd te worden voor eventuele nieuwe neurologische tekenen of symptomen. Clinici moeten zich baseren op hun medisch oordeel om de meest geschikte opvolging op te zetten die aangepast is aan de specifieke noden van hun patiënten om vroegtijdige tekenen en symptomen van inflammatoire massa te identificeren, vooral indien gebruik wordt gemaakt van bereidingen 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 ziekte 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 moet voorafgaand aan implantatie van de pomp vrij 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 levering van het geneesmiddel veroorzaken, wat kan resulteren in het abrupt onthouden van Baclofen Aguettant Intrathecal, wat vergezeld gaat van de hierbij behorende symptomen (zie 'Onderbreking van de behandeling').

Vullen van het reservoir

Dit moet geschieden 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 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 Aguettant Intrathecal (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 ingeplante 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: extra opmerkingen.

Baclofen Aguettant Intrathecal 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 diepe veneuze trombose te voorkomen.

Daar waar mogelijk moet het gebruik van alle andere gelijktijdig gebruikte 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 Aguettant Intrathecal en dit moet onder nauwkeurige medisch toezicht plaatsvinden. Tijdens chronische behandeling met Baclofen Aguettant Intrathecal moet echter elke abrupte vermindering of staking van de gelijktijdig gebruikte spasmolytica worden vermeden.

Voorzorgsmaatregelen bij bijzondere populaties

Bij patiënten met een vertraagde circulatie in het cerebrosпинаal vocht die bijvoorbeeld het gevolg is van een blokkade die wordt veroorzaakt door een ontsteking of een trauma kan de vertraagde migratie van Baclofen Aguettant Intrathecal 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 Aguettant Intrathecal en strikt worden bewaakt wanneer exacerbaties van dergelijke aandoeningen zijn waargenomen na orale toediening van baclofen.

De medicamenteuze behandeling met Baclofen Aguettant Intrathecal dient nauwlettend te worden gevolgd bij patiënten met aanvullende risicofactoren voor zelfmoord. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moeten worden gewezen op de noodzaak om te controleren op klinische verslechtering, suïcidaal gedrag of gedachten of ongebruikelijke gedragsveranderingen en om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen (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 Aguettant Intrathecal.

Baclofen Aguettant Intrathecal moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van *autonome dysreflexie*. Nociceptieve stimulatie of abrupt onthouden van Baclofen Aguettant Intrathecal 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 Aguettant Intrathecal 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 waarnemingen na behandeling met baclofen per os wordt aangeraden voorzichtig te zijn in de volgende gevallen: antecedenten van gastro-duodenale ulcera, een bestaande sfincterhypertonie, een nierfunctiestoornis.

Met orale baclofen zijn zeldzame gevallen van verhoogde SGOT (AST), alkalische fosfatase en bloedglucosespiegels geregistreerd.

Voorzorgsmaatregelen bij pediatrische patiënten

Kinderen dienen voldoende lichaamsmassa te hebben om plaats te bieden aan een implanteerbare pomp voor chronische infusie. Het gebruik van intrathecaal toegediende baclofen bij pediatrische patiënten mag alleen worden voorgeschreven door medisch specialisten met de noodzakelijke kennis en ervaring. Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid van het gebruik van Baclofen Aguettant Intrathecal bij kinderen jonger dan 4 jaar.

Transcutaan inbrengen van de katheter tijdens implantatie van de pomp en de aanwezigheid van een PEGbuis verhogen de incidentie van infecties bij kinderen.

Nierinsufficiëntie

Na behandeling met orale baclofen, werden ernstige neurologische bijwerkingen waargenomen bij patiënten met nierinsufficiëntie. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer Baclofen Aguettant Intrathecal wordt toegediend aan patiënten met nierinsufficiëntie. De dosering moet mogelijk worden verlaagd om rekening te houden met de klinische toestand of de mate van verminderde renale klaring.

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 Aguettant Intrathecal. 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 ml, 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, rabdomyolyse, 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 rabdomyolyse.

Patiënten en hun zorgverleners moeten worden geïnformeerd over het belang van het aanhouden van het schema voor de bezoeken 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 (bijv. priapisme).

In de meeste gevallen traden de onthoudingssymptomen binnen enkele uren na 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 pompalarmen.

In geval van ontwenningssverschijnselen bij brutaal stopzetten van Baclofen Aguettant Intrathecal wordt aangeraden om zo snel mogelijk de behandeling met Baclofen Aguettant Intrathecal opnieuw te starten aan dezelfde of bijna dezelfde dosis als deze 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

Het optreden van scoliose of verslechtering van reeds bestaande scoliose is gemeld bij patiënten die met Baclofen Aguettant Intrathecal werden behandeld. Tijdens de behandeling met Baclofen Aguettant Intrathecal moeten tekenen van scoliose worden opgevolgd.

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 werden tevens gerapporteerd. Dus, voorzichtigheid is geboden wanneer Baclofen Aguettant Intrathecal wordt toegediend aan patiënten die onder therapie met een levodopa/DDC remmer staan.

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

Daar waar mogelijk moet het gebruik van alle andere gelijktijdig gebruikte 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 Aguettant Intrathecal en dit moet onder nauwkeurige medisch toezicht plaatsvinden.

Tijdens chronische behandeling met Baclofen Aguettant Intrathecal moet elke abrupte vermindering of staking van gelijktijdig gebruikte spasmolytica echter 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 maar 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 Aguettant Intrathecal 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 gebruik van Baclofen Aguettant Intrathecal.

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 (bijv. fentanyl, propofol) kan het risico op hartstoeornissen en toevallen verhogen. Men dient dus waakzaam te zijn bij toediening van anesthesie aan patiënten die intrathecaal Baclofen Aguettant Intrathecal toegediend krijgen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen verricht. Baclofen passeert de placentabarrière. Tijdens de zwangerschap mag Baclofen Aguettant Intrathecal niet worden gebruikt tenzij de mogelijke voordelen opwegen tegen dan 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 bij moeders die borstvoeding geven en die worden behandeld met Baclofen Aguettant Intrathecal meetbare niveaus van het product in de moedermelk kunnen worden gedetecteerd. Bij orale therapeutische doses komt het werkzame bestanddeel in de moedermelk terecht, maar in zulke kleine hoeveelheden dat de baby waarschijnlijk geen bijwerkingen zal ervaren.

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 in een deel van de normale vrouwelijke populatie spontaan kunnen optreden.

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

Bij sommige patiënten werden onder intrathecaal baclofen centraal zenuwstelsel onderdrukkende effecten zoals slaperigheid en sedatie gemeld. Andere bevestigde bijwerkingen zijn ataxie, hallucinaties, diplopie en onttrekkingssymptomen. 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 systeemorgaanklassen 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).

<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
Soms	dehydratie
<i>Psychische stoornissen</i>	
Vaak	depressie, angst, agitatie
Soms	zelfmoordgedachten, zelfmoordpoging (zie rubriek 4.4), hallucinaties, paranoia, euforische stemming
Niet bekend	dysforie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	slaperigheid (met name tijdens de testfase)
Vaak	convulsie, sedatie, duizeligheid/een licht gevoel in het hoofd, epileptische aanvallen (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	
<i>Oogaandoeningen</i>	

Vaak	accommodatiestoornissen, wazig zien, diplopie
<i>Hartaandoeningen</i>	
Soms	bradycardie
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Vaak	hypotensie
Soms	hypertensie, diepe veneuze trombose, opvliegers, bleekheid
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Vaak	ademhalingsdepressie, pneumonie, dyspneu
Niet bekend	bradypneu
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Vaak	misselijkheid/braken, obstipatie, droge mond, diarree, verminderde eetlust, toegenomen speekselvloed
Soms	ileus, dysfagie, hypogeusie
Misselijkheid en braken komt vaker voor bij patiënten met spasticiteit van cerebrale oorsprong dan bij patiënten met spasticiteit van spinale oorsprong	
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Vaak	urticaria, pruritus, gezichtsoedeem of perifeer oedeem.
Soms	alopecia, hyperhidrose
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	spierhypotonie (met name tijdens de testfase - effecten van voorbijgaande aard)
Vaak	spierhypertonie
Niet bekend	scoliose (zie rubriek 4.4)
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Vaak	incontinentie voor urine, urineretentie
Urineretentie komt vaker voor bij patiënten met spasticiteit van cerebrale oorsprong dan bij patiënten met spasticiteit van spinale oorsprong	
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	
Vaak	seksuele disfunctie (intrathecaal toegediende Baclofen Aguettant Intrathecal kan erectie en ejaculatie in het gedrang brengen. Dit effect is gewoonlijk reversibel na stopzetting van Baclofen Aguettant Intrathecal)
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
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 (bijv. inflammatoire massa aan het uiteinde van de ingeplante 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 verhoogde de aanwezigheid van een PEGbuis de incidentie van diepe infecties bij kinderen.

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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 Brussel	Postbus 97 1000 Brussel Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

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 Aguettant Intrathecal 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. Ook 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 Aguettant Intrathecal. 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 uitgescheiden.

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 12 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 gecontraïndiceerd is, kan het verwijderen van 3040 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 intervallen 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
ATCcode: 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 gammaaminoboterzuur (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.

Van baclofen is ook aangetoond dat het een dosisafhankelijk effect heeft op de erectiele disfunctie bij mannen via GABA_B-receptorstimulatie (zie rubriek 4.8).

Baclofen Aguetant Intrathecal 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 doses van 50 tot 1.200 microgram in lumbaal cerebrospinaal vocht steadystateconcentraties baclofen van 1301.240 nanogram/ml. Op basis van de halfwaardetijd die in de cerebrospinaal vocht wordt gemeten, worden binnen 12 dagen steadystateconcentraties bereikt. Tijdens intrathecale infusie komen de plasmaconcentraties niet uit boven 5 nanogram/ml, wat bevestigt dat de passage van baclofen door de bloedhersenbarrière 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 cisterna 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.

Speciale populaties

Oudere patiënten

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

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten (8-18 jaar) die chronisch werden geïnfuseerd met intrathecale baclofen in een dosis van 77-400 microgram/dag, hadden plasmaconcentraties van 10 nanogram/ml of lager.

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij patiënten met leverfunctiestoornis na toediening van Baclofen Aguettant Intrathecal. 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 leverfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij patiënten met nierfunctiestoornis na toediening van Baclofen Aguettant Intrathecal. Aangezien baclofen hoofdzakelijk onveranderd via de nieren wordt geëlimineerd, kan accumulatie van onveranderd geneesmiddel bij patiënten met nierfunctiestoornis 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 bijnieren. 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 nietgeossificeerde falangeale nuclei 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 in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

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 Aguettant Intrathecal 10 mg/5 ml, oplossing voor infusie

Ampullen van 5 ml, gemaakt van type I helder, kleurloos glas, met een breuklijn en een violet gekleurde markeerring.

Doos met 1, 5 en 10 ampullen met 5 ml oplossing.

Baclofen Aguettant Intrathecal 10 mg/5 ml, oplossing voor infusie

Ampullen van 5 ml, gemaakt van type I helder, kleurloos glas, met een breuklijn en een violet gekleurde markeerring, verpakt in een steriele plastic blisterverpakking.

Doos met 5 en 10 ampullen met 5 ml oplossing.

Baclofen Aguettant Intrathecal 40 mg/20 ml, oplossing voor infusie

Ampullen van 20 ml, gemaakt van type I helder, kleurloos glas, met een breuklijn en een groen gekleurde markeerring.

Doos met 1 ampul met 20 ml oplossing.

Baclofen Aguettant Intrathecal 40 mg/20 ml, oplossing voor infusie

Ampullen van 20 ml, gemaakt van type I helder, kleurloos glas, met een breuklijn en een groen gekleurde markeerring, verpakt in een steriele plastic blisterverpakking.

Doos met 1 ampul met 20 ml oplossing.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Ongebruikte restanten moeten worden vernietigd.

Instructies voor gebruik en verwerking

Baclofen Aguettant Intrathecal is bestemd voor intrathecale injecties en continue infusies en wordt toegediend volgens de specificaties die bij elk infusiesysteem worden geleverd.

Baclofen Aguettant Intrathecal 10 mg/5 ml:

Om de verpakking van Baclofen Aguettant Intrathecal te openen, houd de verpakking met de twee handen vast en draai de randen in tegengestelde richting tot de opening (enkel van toepassing op de ampullen die niet in een blisterverpakking verpakt zijn).

Stabiliteit

Van intrathecaal toegediende baclofen is aangetoond dat het in een EUgecertificeerde 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 exacte te selecteren concentratie is afhankelijk van de totale dagelijkse dosis die nodig is, en van de minimale infusiesnelheid van de pomp. Raadpleeg voor alle specifieke aanbevelingen de gebruikershandleiding van de fabrikant.

Verduunning

Wanneer gebruikers andere concentraties dan 50, 500 of 2.000 microgram/ml willen verkrijgen moet Baclofen Aguettant Intrathecal onder aseptische omstandigheden worden verdund in een steriele natriumchlorideoplossing voor injecties zonder bewaarmiddel.

Toedieningssystemen

Voor langdurige toediening van intrathecally toegediende baclofen zijn verscheidene systemen gebruikt. Hierbij kunnen onder meer EUgecertificeerde 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 ingeplant. Dit systeem wordt op een intrathecally katheter aangesloten die subcutaan naar 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 intrathecally toediening van intrathecally toegediende baclofen.

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

Laboratoire Aguettant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankrijk

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

BE384492 (10 mg/5 ml)
BE384501 (40 mg/20 ml)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01/02/2011
Datum van laatste verlenging: 25/06/2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2023