

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lioresal Intrathecal 0,05 mg/1 ml oplossing voor injectie of infusie
Lioresal Intrathecal 10 mg/5 ml oplossing voor injectie of infusie
Lioresal Intrathecal 10 mg/20 ml oplossing voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén Lioresal ampul van 1 ml bevat 0,05 mg baclofen (0,05 mg/ml).
Eén Lioresal ampul van 5 ml bevat 10 mg baclofen (2 mg/ml).
Eén Lioresal ampul van 20 ml bevat 10 mg baclofen (0,5 mg/ml).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ampul van Lioresal Intrathecal 10 mg/20 ml bevat 70,81 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of infusie voor intrathecaal gebruik.

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lioresal Intrathecal is aangewezen bij patiënten met ernstige chronische spasticiteit die het resultaat is van een trauma, multiple sclerose of andere ruggenmergaandoeningen die niet beantwoorden aan orale behandeling met spasmolytica (met inbegrip van baclofen per os) en/of bij patiënten die onaanvaardbare nevenwerkingen vertonen bij actieve orale dosissen. Lioresal Intrathecal is doeltreffend bij patiënten met cerebrale spasticiteit, b.v. ten gevolge van cerebrale verlamming, hoofdletsels of hersenbloeding.

Pediatrische patiënten

Lioresal Intrathecal is geïndiceerd bij patiënten van 4 tot < 18 jaar met ernstige chronische spasticiteit van cerebrale of spinale oorsprong (geassocieerd met letsels, multiple sclerose, of andere ruggenmergaandoeningen) die niet reageren op oraal toegediende antispastica (waaronder orale baclofen) en/of die onaanvaardbare nevenwerkingen ondervinden bij effectieve orale doses.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Lioresal Intrathecal is bestemd voor éénmalige bolus test dosissen, via een lumbaalpunctie of via een katheter aangebracht in de subarachnoïdale ruimte, en voor chronische behandeling waarbij een oplossing met baclofen intrathecaal toegediend wordt met behulp van een implanteerbare pomp die de oplossing op continue wijze afgeeft.

Daar de werkzame therapeutische dosis sterk varieert van persoon tot persoon, wordt de

optimale posologie individueel ingesteld. De initiële testfase wordt gevolgd door een zeer minutieuze individuele titratieperiode vooraleer de onderhoudsbehandeling wordt gestart.

Gerandomiseerde en gecontroleerde studies, door Medtronic Inc. uitgevoerd met het infusiesysteem SynchroMed®(EL), hebben de doeltreffendheid van Lioresal Intrathecal aangetoond. Dit is een implanteerbaar toedieningssysteem waarbij een navulbaar reservoir subcutaan geïmplantéerd wordt, meestal in de abdominale wand. Dit toestel wordt verbonden met een intrathecale katheter die onderhuids naar de subarachnoïdale ruimte gaat. Andere pompen, waarvan de doeltreffendheid voor intrathecale toediening van baclofen werd bewezen, kunnen tevens gebruikt worden.

Intrathecale toediening van baclofen met behulp van een implanteerbaar toedieningssysteem dient enkel te worden uitgevoerd door een geneesheer met de nodige kennis en ervaring. Speciale instructies voor de implantatie en programmering van de pomp en/of navulling van het reservoir worden door de fabrikant van de pompen geleverd en dienen strikt te worden opgevolgd.

Testfase

Vooraleer over te gaan naar continue infusies van intrathecaal baclofen, moeten de patiënten tijdens een testfase een positieve respons vertonen op een intrathecale testdosis. Om een respons uit te lokken, wordt gewoonlijk een testdosis baclofen in bolus toegediend via een lumbale punctie of een intrathecale katheter. De gebruikelijke initiële testdosis bedraagt 25 of 50 microgram en wordt stapsgewijze vermeerderd met 25 microgram met minimum 24 u interval, en dit tot een respons bekomen wordt die minstens 4 tot 8 u aanhoudt. De dosis dient over ten minste 1 min. te worden gegeven.

Laag geconcentreerde ampullen van 0,05 mg/ml zijn hiervoor beschikbaar.

De eerste dosis zal toegediend worden met reanimatiemateriaal bij de hand.

Onder positieve respons op de behandeling verstaat men een significante vermindering van de spiertonus en/of frequentie en/of ernst van de spasmen.

De gevoeligheid voor intrathecaal baclofen is zeer verschillend. Symptomen van ernstige overdosering (coma) werden waargenomen bij een volwassen patiënt na een éénmalige testdosis van 25 microgram.

Indien na een testdosis van 100 microgram nog geen respons bekomen wordt, zal de dosis niet meer verder worden verhoogd. Deze patiënten komen niet in aanmerking voor continue intrathecale infusies. Nochtans is in sommige gevallen (bv. patiënten met spasticiteit met een dystone component) een continue infusie van dosissen tot 900 microgram/dag nodig om een respons te krijgen bij deze patiënten.

Dosis-titratiefase

Na confirmatie van de positieve respons op testdosissen Lioresal Intrathecal, worden de intrathecale infusies op punt gesteld door gebruik te maken van aangepaste toedieningssystemen.

De totale dagdosis van Lioresal Intrathecal waarmee zal gestart worden na implantatie, bedraagt tweemaal de testdosis waarbij een klinisch gunstige respons werd bekomen. Deze dosis zal over een periode van 24 u toegediend worden, tenzij het effect na bolus injectie gedurende meer dan 12 u aanhield. In het laatste geval, zal de dagelijkse startdosis gelijk zijn aan de dosis van de testfase en toegediend worden over een periode van 24 u.

Tijdens de eerste 24 u zal de dosis niet verder worden verhoogd. Nadien zal de dosis traag en

op een dagelijkse basis worden verhoogd teneinde het gewenste effect te bekomen. Om mogelijke overdosering te voorkomen, zullen de dosissen telkens met slechts 10-30% verhoogd worden. Bij gebruik van programmeerbare pompen zal de dosis slechts éénmaal per 24 u verhoogd worden. Voor niet-programmeerbare pompen verbonden met katheters van 76 cm met een debiet van 1 ml/dag, wordt aangeraden de respons te evalueren aan de hand van intervallen van 48 u. Indien ondanks een significante verhoging van de dagdosis geen klinisch effect wordt verkregen, dient de werking van de pomp en de permeabiliteit van de katheter te worden herzien.

De ervaring met dosissen hoger dan 1000 microgram/dag is beperkter.

Zowel tijdens de testfase als na de implantatie bij de dosis-titratiefase, dienen de patiënten, op een volledig uitgeruste eenheid met de nodige stafleden, van nabij te worden opgevolgd. Reanimatiemateriaal moet voor onmiddellijk gebruik beschikbaar zijn voor het geval levensbedreigende of zeer ernstige nevenwerkingen optreden. Om risico's tijdens de peri-operatieve fase te beperken, dienen de implantaties van de pompen enkel te worden uitgevoerd in ervaren centra.

Onderhoudstherapie

Het klinisch doel bestaat in het behoud van een zo normaal mogelijke spiertonus en in het beperken van de frequentie en de ernst van de spasmen, zonder ondraaglijke ongewenste effecten te veroorzaken. Men zal daarom de laagst mogelijke dosis die een adequate respons geeft, gebruiken. Door een dalende respons tegenover de behandeling of door progressie van de ziekte, vereisen de 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.

Teneinde de symptomen adequaat onder controle te houden, mag de dagelijkse dosis gradueel met 10-30% verhoogd worden door de doseringssnelheid van de pomp en/of de concentratie van Lioresal Intrathecal in het reservoir aan te passen. De dagelijkse dosis mag ook met 10-20% verlaagd worden indien de patiënt ongewenste effecten vertoont. Bij een plotse noodzaak tot een aanzienlijke dosisverhoging moet men denken aan een mogelijke complicatie ter hoogte van de katheter (geplooid of dislocatie) of een slechte werking van de pomp.

Onderhoudsdosissen voor langdurige continue infusies van intrathecally baclofen variëren van 10 tot 1200 microgram/dag. Bij de meeste patiënten bedraagt de adequate onderhoudsdosis 300 - 800 microgram/dag.

Ongeveer 5% van de patiënten onder langdurige behandeling worden ongevoelig aan hogere dosissen. Dit kan te wijten zijn aan het optreden van een non-respons aan de behandeling. Er is onvoldoende ervaring om duidelijke aanwijzingen te geven in geval van non-respons aan de behandeling. Dit verschijnsel werd in het ziekenhuis reeds behandeld met een tijdelijke onderbreking van de behandeling, waarbij de toediening van Lioresal Intrathecal langzaam afgebouwd wordt over een periode van 2 tot 4 weken en waarbij overgeschakeld wordt naar andere behandelingsvormen voor de spasticiteit (bv. intrathecally toediening van morfinesulfaat zonder bewaringsmiddel). Na deze periode kan de gevoeligheid t.o.v. Lioresal Intrathecal hersteld zijn: de behandeling zal dan hervat worden aan de initiële dosis voor continue infusie en zal gevolgd worden door een titratiefase teneinde overdosering te vermijden.

Regelmatige klinische controles blijven noodzakelijk om de vereiste dosis te bepalen, om de werking van het afgiftesysteem te controleren en om mogelijke ongewenste effecten of infectie na te gaan.

Voorzichtigheid is geboden wanneer tussen Lioresal Intrathecal en morfine geswitcht wordt.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Testfase

De initiële testdosis via lumbaalpunctie voor patiënten van 4 tot < 18 jaar zou 25-50 microgram/dag moeten zijn gebaseerd op de leeftijd en het gewicht van het kind. Patiënten die geen respons ervaren, kunnen om de 24 uur een dosisverhoging krijgen van 25 microgram/dag. De maximale testdosis zou bij pediatrische patiënten niet boven 100 microgram/dag mogen gaan.

Dosis-titratiefase

Geen voorgestelde aanpassingen.

Onderhoudstherapie

Bij kinderen van 4 tot < 18 jaar met spasticiteit van cerebrale en spinale oorsprong, varieert de initiële onderhoudsdosis voor een lange-termijn continue infusie van Lioresal Intrathecal van 25 tot 200 microgram/dag (mediane dosis: 100 microgram/dag). De totale dagelijkse dosis neigt te verhogen gedurende het eerste jaar behandeling, daarom moet de onderhoudsdosis aangepast worden op basis van de individuele klinische respons. Ervaring met doses hoger dan 1000 microgram/dag is beperkt. De veiligheid en doeltreffendheid van Lioresal Intrathecal bij de behandeling van ernstige spasticiteit van cerebrale en spinale oorsprong bij kinderen jonger dan 4 jaar werden niet vastgesteld (zie rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Nierinsufficiëntie

Er werden geen studies uitgevoerd bij patiënten onder Lioresal Intrathecal met nierinsufficiëntie. Aangezien baclofen hoofdzakelijk onveranderd wordt uitgescheiden door de nieren, moet het met omzichtigheid worden toegediend aan patiënten met nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Er werden geen studies uitgevoerd bij patiënten onder Lioresal Intrathecal met leverinsufficiëntie. Een dosisaanpassing wordt niet aanbevolen aangezien de lever geen significante rol speelt in het metaboliseren van baclofen na intrathecale toediening. Daarom wordt leverinsufficiëntie niet verwacht een impact te hebben op de systemische blootstelling aan het geneesmiddel.

Geriatrische patiënten

Verschillende patiënten ouder dan 65 jaar werden met Lioresal Intrathecal behandeld in het kader van klinische studies en dit zonder verhoogd risico ten opzichte van jongere patiënten. Problemen, specifiek aan deze populatie, worden niet verwacht aangezien de dosis individueel getitreerd wordt.

Stopzetting van de behandeling

Uitgezonderd in noodsituaties bij een overdosering zal de behandeling gradueel stopgezet worden door de dosissen af te bouwen. De toediening van Lioresal Intrathecal mag niet abrupt stopgezet worden (zie rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Toedieningsspecificaties

De Lioresal ampullen van 10 mg/5 ml en 10 mg/20 ml werden speciaal ontworpen voor gebruik met de infusiepompen.

De specifieke concentraties die moeten gebruikt worden, hangen af van de totale dagdosis die

nodig is alsook van de minimale perfusiesnelheid van de pomp. Gelieve de speciale richtlijnen in de handleiding van de fabrikant te willen raadplegen.

Toedieningsschema

Lioresal Intrathecal wordt meestal toegediend als een continue infusie, onmiddellijk na de implantatie. Nadat de patiënt gestabiliseerd is wat betreft de dagelijkse dosis en de functionele status, kan, indien de pomp het toelaat, overgegaan worden naar een meer complexe toedieningswijze om de spasticiteit op verschillende ogenblikken van de dag beter te controleren. Zo kan bv. bij patiënten die 's nachts meer spasmen vertonen, de infusiesnelheid per uur met 20% verhoogd worden. Debietveranderingen dienen geprogrammeerd te worden ongeveer 2 uren voor het gewenst klinisch effect.

Richtlijnen voor gebruik / manipulatie

Lioresal Intrathecal is bedoeld voor intrathecale injectie en continue intrathecale infusies, zoals aangegeven door de toedieningsmodaliteiten van de infusiesystemen.

Elke ampul is slechts voorzien voor éénmalig gebruik. Verwijder elke ongebruikte fractie. Vries niet in. Voer geen hitte-sterilisatie uit.

Stabiliteit

Er werd aangetoond dat Lioresal Intrathecal gedurende 90 dagen zijn stabiliteit blijft behouden in het geïmplanterde SynchroMed® (EL) Infusiesysteem.

In de mate van het mogelijke, dienen parenterale geneesmiddelen vóór hun toediening te worden onderzocht op de aanwezigheid van onopgeloste partikels en op verkleuring.

Modaliteiten voor afgifte

De specifiek te gebruiken concentratie is afhankelijk van de totale vereiste dagdosis en van de minimale perfusiesnelheid van de pomp. Gelieve voor specifieke richtlijnen de handleiding van de fabrikant te raadplegen.

Instructies voor verdunning

Voor patiënten die andere concentraties nodig hebben dan 50, 500 of 2000 microgram/ml, dient Lioresal Intrathecal onder aseptische omstandigheden te worden verdund met een steriele natriumchloride oplossing voor injectie zonder bewaringsmiddelen.

Toedieningssysteem

Eén systeem voor afgifte van geneesmiddelen werd gebruikt voor langdurige toediening van Lioresal Intrathecal. Dit is het Medtronic SynchroMed® (EL) Infusiesysteem. Dit is een implanterbaar toedieningssysteem met een navulbaar reservoir dat, onder algemene of lokale anesthesie, onderhuids of onder de fascia wordt ingeplant, meestal in de abdominale wand. Dit toestel wordt verbonden met een intrathecale katheter die subcutaan naar de subarachnoïdale ruimte gaat.

Details van dit toestel kan bekomen worden op volgend adres :

- *Medtronic Belgium NV* – Burgemeester E. Demunterlaan 5, 1090 Brussel, België. Tel: 02 456 09 00. Fax: 02 460 26 67.

Vooraleer men andere systemen gebruikt, moeten de technische specificaties, inclusief de chemische stabiliteit van baclofen in het reservoir, beantwoorden aan de vereisten voor intrathecaal gebruik van Lioresal.

4.3 Contra-indicaties

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

Het geneesmiddel zal niet intraveneus, intramusculair, subcutaan noch epiduraal toegediend worden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Medische omgeving

Het pompsysteem mag niet worden geïmplanterd vooraleer de respons van de patiënt op

Lioresal Intrathecal bolus injecties en/of dosis titratie adequaat werden geëvalueerd. Gezien de risico's verbonden aan een initiële toediening alsook aan de titratie van Lioresal Intrathecal (algemene depressie van de functies van het centrale zenuwstelsel (CZS), cardiovasculaire collaps en/of ademhalingsdepressie) dienen deze processen te worden uitgevoerd onder medisch toezicht en op een goed uitgeruste eenheid. De instructies vermeld onder de rubriek "Dosering en wijze van toediening" dienen nauwgezet te worden opgevolgd. In geval van levensbedreigende symptomen of ernstige overdosering, dient reanimatie materiaal voor onmiddellijk gebruik beschikbaar te zijn. Artsen dienen voldoende ervaring te hebben met chronische intrathecale infusietherapie.

Patiënten monitoring

Na de heelkundige implantatie van de pomp dient de patiënt van nabij te worden opgevolgd, vooral tijdens de initiële in gebruik name van de pomp en telkens de doseringssnelheid van de pomp en/of de concentratie baclofen in het reservoir wordt aangepast. Deze strenge monitoring is nodig tot de respons van de patiënt op de infusie aanvaardbaar en redelijk stabiel is.

Het is noodzakelijk de patiënt, de artsen verantwoordelijk voor de patiënt, alsook allen die betrokken zijn bij de verzorging van de patiënt op een adequate manier in te lichten over de risico's van deze wijze van behandeling. Iedereen die betrokken is bij de behandeling en verzorging van de patiënt dient op de hoogte te worden gebracht van de symptomen van onder- en overdosering, de te volgen procedures in geval van onder- en overdosering, en de nodige thuisverzorging, voor wat de pomp en de injectiesite betreft.

Testfase

Gedurende de initiële toediening van testdosissen is het van essentieel belang de ademhalings- en de cardiovasculaire functie nauwlettend op te volgen, vooral bij patiënten met cardiopulmonaire aandoeningen en respiratoire spierzwakte, alsook bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen van het benzodiazepine type of opiaten en aldus een hoger risico vertonen voor ademhalingsdepressie.

Aangezien een systemische infectie kan interfereren met de evaluatie van de respons van de patiënt op intrathecale bolus baclofen, moeten de patiënten voor de testfase van Lioresal Intrathecal vrij zijn van infectie.

Implantatie van de pomp

Voor de implantatie van de pomp dienen de patiënten infectie-vrij te zijn, daar de aanwezigheid van een infectie het risico op heelkundige complicaties kan verhogen. Bovendien bemoeilijkt een algemene infectie het op punt stellen van de juiste dosis. Een lokale infectie of een inadequate plaatsing van de katheter kunnen eveneens leiden tot het onderbreken van de toediening van de medicatie met een mogelijke abrupte stopzetting van de toediening van Lioresal Intrathecal, vergezeld van de bijhorende symptomen (zie "Onderbreken van de behandeling").

Navullen van het reservoir

Het navullen van het reservoir dient te worden uitgevoerd door volledig getraind en gekwalificeerd personeel en volgens de richtlijnen van de fabrikant van de pomp. Intervallen tussen de navullingen dienen zorgvuldig te worden berekend teneinde een leeg reservoir te voorkomen, wat een ernstige spasticiteit kan doen opflakkeren of het optreden van levensbedreigende ontwenningsverschijnselen aan Lioresal Intrathecal (zie "Onderbreken van de behandeling").

Om microbiële contaminatie en ernstige CZS infectie te vermijden, zal het navullen volkomen aseptisch gebeuren. Een observatieperiode in functie van de klinische situatie zal volgen op elke navulling of manipulatie van het geneesmiddelreservoir.

Uiterste zorg zal gedragen worden bij het navullen van een implanteerbare pomp voorzien van een injectiepoort die rechtstreeks toegang verleent tot de intrathecale katheter. Rechtstreekse injectie in de katheter via deze poort kan levensbedreigende overdosering veroorzaken.

Opmerkingen met betrekking tot de aanpassing van de dosis

Ter preventie van uitgesproken zwakheid en vallen, zal Lioresal Intrathecal voorzichtig gebruikt worden wanneer spasticiteit noodzakelijk is om de staande houding en het evenwicht tijdens het gaan te ondersteunen of in alle andere gevallen waarbij de spasticiteit functioneel is.

Het kan belangrijk zijn enige mate van spiertonus te behouden en af en toe spasmen toe te laten ter ondersteuning van de bloedcirculatie en mogelijke preventie van diepe veneuze thrombose.

Indien mogelijk moet de gelijktijdige orale inname van spasmolytica stopgezet worden om mogelijke overdosering of ongewenste interacties te vermijden. Dit zal bij voorkeur gebeuren vóór de start van baclofen infusies, onder streng medisch toezicht. Abrupte vermindering of stopzetting van concomitante spasmolytica zal gedurende chronische intrathecale behandeling met baclofen echter vermeden worden.

Patiënten dienen voorzichtig te zijn bij het besturen van voertuigen of het gebruik van gevaarlijke machines, alsook bij activiteiten die ten gevolge van een verminderde waakzaamheid gevaarlijk worden.

Voorzorgen bij specifieke patiëntenpopulaties

Bij patiënten met een **abnormale doorstroming van het cerebrospinaal vocht**, kan de diffusie van het geneesmiddel en aldus de distributie van de spasmolytische activiteit verstoord zijn.

Patiënten met **psychotische aandoeningen, schizofrenie, confusietoestanden** of met de **ziekte van Parkinson** moeten voorzichtig behandeld worden met Lioresal Intrathecal en onder nauwlettende bewaking worden gehouden, daar een verergering van deze aandoeningen werd waargenomen bij orale toediening van Lioresal.

Patiënten met bijkomende risicofactoren voor zelfmoord dienen tijdens de geneesmiddelen therapie 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 Bijwerkingen).

Speciale aandacht zal besteed worden aan **epileptici**, daar bij overdosering of bij stopzetting van Lioresal Intrathecal occasioneel epileptische aanvallen kunnen optreden. Dit kan ook het geval zijn bij epileptici die een onderhoudsbehandeling met therapeutische dosissen krijgen.

Men zal Lioresal Intrathecal voorzichtig toedienen aan patiënten met antecedenten van **autonome dysreflexie**. De aanwezigheid van nociceptieve stimuli of plotse onderbreking van Lioresal Intrathecal kan een episode van autonome dysreflexie veroorzaken.

Baclofen zal voorzichtig worden toegediend aan patiënten met **cerebrovasculaire- of ademhalingsinsufficiëntie**, daar deze toestanden door baclofen kunnen verergeren.

Aangezien de biologische beschikbaarheid van het geneesmiddel na intrathecale toediening merkkelijk lager ligt dan na orale inname, zijn interacties met **onderliggende ziekten die onafhankelijk zijn van het centraal zenuwstelsel** onwaarschijnlijk.

Op basis van waarnemingen na behandeling met baclofen **per os** wordt echter aangeraden voorzichtig te zijn in gevallen van antecedenten van gastro-duodenale ulcera of een bestaande sfincterhypertonie.

Bij patiënten met spasticiteit ten gevolge van een hoofdletsel, is het aanbevolen van lange-termijn Lioresal Intrathecal therapie niet aan te vangen totdat de symptomen van spasticiteit stabiel zijn (i.e. ten minste één jaar na het letsel).

Voorzorg bij pediatrische patiënten

Kinderen moeten voldoende lichaamsmassa hebben om de plaatsing van een implanteerbare pomp voor chronische infusie toe te laten. Gebruik van Lioresal Intrathecal bij pediatrische patiënten mag alleen voorgeschreven worden door specialisten met de nodige kennis en ervaring. Er zijn zeer beperkte klinische gegevens aangaande de veiligheid

en de doeltreffendheid van Lioresal Intrathecal bij kinderen onder de leeftijd van 4 jaar.

Nierinsufficiëntie

Na behandeling met baclofen per os, werden ernstige neurologische bijwerkingen gemeld bij patiënten met nierinsufficiëntie. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer Lioresal Intrathecal wordt toegediend aan patiënten met een nierinsufficiëntie.

Oudere patiënten > 65 jaar

Oudere patiënten kunnen meer vatbaar zijn voor ongewenste effecten op **oraal** Lioresal tijdens de titratie fase, en dit zou ook het geval kunnen zijn met Lioresal Intrathecal. Mits de dosissen echter individueel getitreerd worden, is het onwaarschijnlijk dat welbepaalde problemen kunnen opkomen tijdens de behandeling van bejaarde patiënten.

Onderbreken van de behandeling

Plotse onderbreking van de toediening van Lioresal Intrathecal, om welke reden dan ook, uitte zich onder de vorm van een verhevigde spasticiteit, jeuk, paresthesieën en hypotensie en leidde tot nawerkingen waaronder een hyperactieve toestand vergezeld van snelle, oncontroleerbare spasmen, hyperthermie en symptomen vergelijkbaar met het maligne neurolepticasyndroom (MNS), bv.: een toestand van mentale verwarring en spierstijfheid. In zeldzame gevallen leidde dit tot epileptische aanvallen/status epilepticus, rhabdomyolyse, coagulopathie, multiviscerale zwakte en dood. Alle patiënten die een behandeling krijgen met baclofen intrathecaal vertonen een mogelijk risico op ontwenning.

De patiënten en hun verzorgers moeten gewezen worden op het belang van het respecteren van de afspraken voor het vullen van de pomp en zij dienen geïnformeerd te worden over de tekenen en symptomen van ontwenning aan baclofen, in het bijzonder die symptomen die vroegtijdig optreden in het kader van een ontwenningssyndroom (bijv. priapisme).

In de meeste gevallen werden de ontwenningsverschijnselen waargenomen binnen enkele uren volgend op het onderbreken van de behandeling met intrathecale baclofen. Vaak voorkomende oorzaken van een plotselinge onderbreking van een intrathecale behandeling met baclofen zijn het slecht functioneren van de katheter (in het bijzonder deconnecties), een te laag volume in het pompreservoir, het einde van de levensduur van de pompbatterij en onjuist functioneren van het toestel. Onjuist functioneren van het toestel werd gemeld wat resulteerde in een gewijzigde toediening van het geneesmiddel, wat leidde tot onttrekkingsverschijnselen waaronder overlijden. In bepaalde gevallen was een menselijke vergissing de oorzaak van de problematiek of heeft ertoe bijgedragen. De preventie van een abrupte onderbreking van de toediening van baclofen intrathecaal vereist een grote oplettendheid bij de programmatie van en het toezicht op het infusiesysteem, bij de planning en de procedures betreffende het vullen van het pompreservoir en bij het afgaan van de pompalarmen. De voorgestelde behandeling voor de onttrekking van intrathecale baclofen is de wederinstelling van intrathecale baclofen aan (bijna) dezelfde dosis die voor de onderbreking van de therapie van toepassing was. Echter, als de wederinstelling van intrathecale aflevering vertraagd is, kan behandeling met GABA-ergische agonisten zoals orale of enterale baclofen of orale, enterale of intraveneuze benzodiazepines, mogelijk fatale sequelae verhinderen. Men mag niet vertrouwen op orale of enterale baclofen alleen om de voortgang van onttrekking van intrathecale baclofen tegen te houden.

Het is uitermate belangrijk de instructies van de fabrikant nauwgezet op te volgen wat betreft de implantatie en de programmering van de pomp en/of het vullen van het pompreservoir.

Ontstekingsmassa aan de punt van de geïmplanteerde katheter:

Gevallen van ontstekingsmassa aan de punt van de geïmplanteerde katheter, wat kan resulteren in serieuze neurologische verslechtering, werden gerapporteerd. De meest frequente symptomen geassocieerd met ontstekingsmassa zijn: 1) verminderde therapeutische respons (verslechterende spasticiteit, terugkeer van spasticiteit die voorheen goed onder controle was, ontwenningsverschijnselen, slechte respons op hogere doses, of

frequente of hoge dosisverhogingen), 2) pijn, 3) neurologisch deficit / dysfunctie. Clinici zouden patiënten op intraspinale therapie nauwkeurig moeten monitoren voor eender welke neurologische tekenen of symptomen, vooral bij het gebruik van in de apotheek samengestelde geneesmiddelen of mengsels die opioïden bevatten. Bij patiënten met nieuwe neurologische tekenen of symptomen die wijzen op ontstekingsmassa, is het raadzaam een neurologische consultatie te overwegen aangezien veel van de symptomen van ontstekingsmassa gelijkenis vertonen met symptomen die waargenomen worden door patiënten met ernstige spasticiteit omwille van hun ziekte. In sommige gevallen, kan het uitvoeren van een beeldvormingsprocedure gepast zijn om de diagnose van ontstekingsmassa te bevestigen of uit te sluiten.

Scoliose

Het optreden van scoliose of verslechtering van bestaande scoliose is gemeld bij patiënten die met Lioresal Intrathecal worden behandeld. Tijdens de behandeling met Lioresal Intrathecal moeten tekenen die wijzen op scoliose worden gemonitord.

Hulpstoffen

Lioresal Intrathecal 0,05 mg/1 ml:

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

Als Lioresal Intrathecal 0,05 mg/ 1 mL moet worden verdund met een oplossing van natriumchloride, wordt de ontvangen dosis natrium hoger.

Lioresal Intrathecal 10 mg/5 ml:

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) in 5 milliliter, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Als Lioresal Intrathecal 10 mg/ 5 mL moet worden verdund met een oplossing van natriumchloride, wordt de ontvangen dosis natrium hoger.

Lioresal Intrathecal 10 mg/20 ml:

Dit geneesmiddel bevat 70,81 mg natrium per dosis, overeenkomend met 3,5 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g door een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vermoede interacties die resulteren dat een concomitant gebruik niet wordt aanbevolen.

Levodopa/DDC (DOPA-decarboxylase) remmer

Concomitant gebruik van oraal Lioresal 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 Lioresal Intrathecal wordt toegediend aan patiënten die onder therapie met levodopa/DDC remmer staan.

Waargenomen interacties om in acht te nemen.

Anesthetica

Gelijktijdig gebruik van intrathecale baclofen en algemene anesthetica (waaronder fentanyl en propofol) kan het risico op hartstoornissen en beroertes verhogen. Dus, voorzichtigheid is geboden wanneer anesthetica worden toegediend aan patiënten die onder Lioresal Intrathecal staan.

Er is te weinig ervaring met Lioresal Intrathecal ten aanzien van specifieke interacties tussen geneesmiddelen. Omdat lage systemische blootstelling aan baclofen wordt waargenomen na Lioresal Intrathecal toediening, is de kans op farmacokinetische interacties mogelijk kleiner.

Indien mogelijk de gelijktijdige orale inname van spasmolytica stopzetten om mogelijke overdosering of ongewenste interacties te vermijden. Dit zal bij voorkeur gebeuren vóór de start van Lioresal Intrathecal infusies, onder streng medisch toezicht. Abrupte vermindering of stopzetting van concomitante spasmolytica zal gedurende chronische behandeling met Lioresal Intrathecal echter vermeden worden.

Gelijktijdig gebruik van morfine en Lioresal Intrathecal was de oorzaak van hypotensie bij één patiënt. Dyspnoe of andere symptomen op het centraal zenuwstelsel kunnen met deze combinatie niet uitgesloten worden. Co-administratie met andere intrathecally toegediende geneesmiddelen werd in beperkte mate getest en de veiligheid hiervan is weinig bekend.

De onderdrukkende effecten van alcohol en andere substanties op het centraal zenuwstelsel kunnen additief zijn aan de effecten van Lioresal Intrathecal.

Gelijktijdig behandelen met baclofen per os en tricyclische antidepressiva kan het effect van Lioresal potentialiseren en een uitgesproken musculaire hypotonie tot gevolg hebben. Hiermee zal rekening worden gehouden bij gebruik van Lioresal Intrathecal.

Daar een gelijktijdige behandeling met oraal Lioresal en antihypertensiva een bloeddrukval kan uitlokken, kan het nodig zijn de bloeddruk te controleren en de dosis antihypertensiva aan te passen.

Bij een gelijktijdige toediening van Lioresal en levodopa bestaat er een risico op verergering van de gebruikelijke ongewenste effecten van deze laatste (mentale verwarring, hallucinaties, agitatie).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van Lioresal Intrathecal bij zwangere vrouwen.

Na intrathecally toediening van Lioresal werden kleine hoeveelheden baclofen gedetecteerd in het plasma van de moeder. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Lioresal Intrathecal dient niet te worden toegediend tijdens de zwangerschap, tenzij het potentieel voordeel het mogelijke risico voor de foetus overtreft.

Borstvoeding

Bij moeders die oraal behandeld worden met therapeutische dosissen baclofen, gaat de actieve substantie over in de moedermelk, maar aan zo kleine hoeveelheden dat geen ongewenste effecten voor de zuigeling verwacht worden.

Na intrathecally toediening van Lioresal werden kleine hoeveelheden baclofen gedetecteerd in het plasma van de moeder. Daarom wordt er niet vanuit gegaan van baclofen in de moedermelk te vinden en worden geen speciale aanbevelingen geformuleerd.

Vruchtbaarheid

Studies bij dieren hebben aangetoond dat intrathecally baclofen onwaarschijnlijk een nadelig effect heeft op de vruchtbaarheid onder klinisch relevante omstandigheden.

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

Bij sommige patiënten werd onder Lioresal Intrathecal centraal zenuwstelsel onderdrukkende effecten zoals slaperigheid en sedatie vastgesteld. 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

Vaak gemelde bijwerkingen met Lioresal Intrathecal zijn: slaperigheid, spierhypotonie, depressie, convulsies, hypotensie en diarree.

Bijwerkingen uit klinische studies en post-marketing gegevens worden opgelijst (tabel 1) volgens de MedDRA-systeem/orgaanklassen. Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen volgens frequentie gerangschikt, met de meest frequente eerst. Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Daarenboven wordt de corresponderende frequentie gedefinieerd volgens de volgende overeenkomst (CIOMS III): zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Soms	Dehydratie
Psychische stoornissen	
Vaak	Depressie, angst, agitatie
Soms	Zelfmoordpoging, zelfmoordgedachten (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik), hallucinaties, paranoia, euforie
Niet bekend	Dysphorie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Slaperigheid (vooral tijdens de testfase)
Vaak	Convulsies, hoofdpijn, dysarthrie, vertigo / duizeligheid, sedatie, lethargie, slapeloosheid, verwardheidstoestand, paresthesieën, confusie / desoriëntatie
Soms	Ataxie, geheugenstoornissen, nystagmus
	Convulsies en hoofdpijn komen vaker voor bij patiënten met spasticiteit van cerebrale oorsprong dan van spinale oorsprong.
Oogaandoeningen	
Vaak	Diplopie, vertroebeld zicht, accommodatiestoornissen
Hartaandoeningen	
Soms	Bradycardie
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Hypotensie
Soms	Hypertensie, diepe veneuze thrombose, warmte-opwellingen, bleekheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	Ademhalingsdepressie, pneumonie, dyspnoe
Niet bekend	Bradypnoe
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Diarree, braken, nausea, constipatie, verminderde eetlust, droge mond, toegenomen salivatie
Soms	Ileus, dysphagie, hypogeusie
	Nausea en braken komen vaker voor bij patiënten met spasticiteit van cerebrale oorsprong dan van spinale oorsprong.
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Gezichts- en/of perifeer oedeem, urticaria, pruritus
Soms	Hyperhidrose, alopecie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak	Spierhypotonie (vooral tijdens de testfase – voorbijgaand effect)
Vaak	Spierhypertonie

Niet bekend	Scoliose (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik)
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	Urinaire retentie, urinaire incontinentie
	Urinaire retentie komt vaker voor bij patiënten met spasticiteit van cerebrale oorsprong dan van spinale oorsprong.
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaak	Seksuele dysfunctie
Niet bekend	Erectiestoornissen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Koorts, asthenie, pijn, rillingen
Soms	Hypothermie
Zelden	Ontwenningssverschijnselen die levensbedreigend kunnen zijn na plotse stopzetting van de toediening van het geneesmiddel (zie "Onderbreken van de behandeling")

Ongewenste effecten te wijten aan het toedieningssysteem (ontstekingsmassa aan de punt van de katheter, dislocatie van de katheter met mogelijke complicaties, lokale infectie, meningitis, overdosering door een verkeerde manipulatie van het toestel) werden vermeld, waarbij in sommige gevallen een causaal verband met baclofen niet kan worden uitgesloten. Onjuist functioneren van het toestel werd gemeld wat resulteerde in een gewijzigde toediening van het geneesmiddel, wat leidde tot onttrekkingsverschijnselen waaronder overlijden (zie rubriek "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

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:

België
Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie Postbus 97 B-1000 Brussel Madou Website: www.fagg.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Speciale aandacht is vereist om de symptomen van overdosering op ieder moment te herkennen, vooral tijdens de initiële testfase en de dosis-titratiefase van de behandeling, maar ook telkens wanneer de behandeling met Lioresal Intrathecal na een onderbreking opnieuw gestart wordt.

Symptomen van overdosering kunnen plots of zeer geleidelijk opkomen.

Symptomen

Symptomen van overdosering zijn: excessieve musculaire hypotonie, slaperigheid, ijlhoofdigheid, vertigo, sedatie, epilepsie-aanvallen, bewusteloosheid, pyralisme, nausea en braken.

Ernstige overdosering veroorzaakt ademhalingsdepressie, apnoe en coma.

Mogelijke oorzaken

Ernstige overdosering kan bv. optreden ten gevolge van de accidentele lediging van de katheterinhoud tijdens het testen van de permeabiliteit/positionering. Programmeringsfouten, overdreven snelle dosisverhogingen en gelijktijdige behandeling met baclofen per os zijn andere mogelijke oorzaken van overdosering. Mogelijke gebrekkige werking van de pomp moet ook worden in acht genomen.

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum voor de behandeling van overdosering van baclofen intratheaal, maar de volgende stappen dienen meestal te worden ondernomen:

1. Overblijvende baclofen oplossing dient zo snel mogelijk uit de pomp te worden verwijderd
2. Patiënten met ademhalingsdepressie dienen indien nodig te worden geïntubeerd, tot het geneesmiddel verwijderd is.

Indien lumbale punctie niet is tegenaangewezen, zal tijdens de beginfase van de intoxicatie, worden overwogen om 30 à 40 ml van het cerebrospinaal vocht te verwijderen om aldaar de hoeveelheid baclofen te verminderen.

Wanneer u teveel van Lioresal Intrathecal heeft toegediend, neem dan onmiddellijk contact op met het Antigifcentrum (070/245.245).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: spasmolyticum met spinaal aangrijpingspunt, ATC-code: M03BX01.

Baclofen onderdrukt de monosynaptische en de polysynaptische reflextransmissie in het ruggenmerg, door stimulering van de GABA- β receptoren. Baclofen is een chemisch analoog van de inhiberende neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA).

Bij neurologische aandoeningen die gepaard gaan met spasmen van de skeletmusculatuur (bijvoorbeeld tetanus) zal toediening van baclofen resulteren in zowel een vermindering van de reflexmatige spiercontracties als een uitgesproken intensiteitsvermindering van pijnlijke spasmen, hyperreflexie, trismus en clonus. Baclofen bevordert de mobiliteit van de patiënt, laat hem/haar toe zich beter te behelpen en vergemakkelijkt fysiotherapie. Baclofen heeft geen invloed op de neuromusculaire prikkeloverdracht. Het werkt antinociceptief.

Baclofen oefent een algemeen onderdrukkende werking uit op het centraal zenuwstelsel met sedatie, slaperigheid evenals respiratoire en cardiovasculaire depressie tot gevolg. Er is tevens gebleken dat het door GABA β -receptorstimulatie een dosisafhankelijk effect heeft op de erectiele functie bij mannen.

Lioresal Intrathecal kan beschouwd worden als alternatief voor invasieve neurochirurgische ingrepen.

De rechtstreeks intrathecale toediening van baclofen maakt dat spasticiteit kan behandeld worden met dosissen die minstens 400 tot 1000 maal lager zijn dan deze nodig bij orale toediening.

Intrathecale bolus

Het effect vangt meestal aan 1/2 à 1 uur na toediening van een enkelvoudige intrathecale dosis, met een maximaal spasmolytisch effect ongeveer 4 u na toediening. De werking duurt ongeveer 4 tot 8 u. De aanvang, de maximale respons en de duur van het effect kunnen individueel variëren, afhankelijk van de dosis en van de ernst van de symptomen, alsook van de wijze en de snelheid van toediening.

Continue infusie

Het spasmolytisch effect van baclofen treedt op 6 tot 8 u na het opstarten van de infusie, met een maximaal effect binnen de 24 à 48 u.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Omwille van de trage circulatie in het cerebrospinaal vocht en de baclofen concentratiegradiënt van het lumbaal naar het cisternaal cerebrospinaal vocht, moeten de hiernavolgende kinetische parameters geïnterpreteerd worden met in acht name van een hoge inter- en intra-patiënt-variabiliteit.

Resorptie

Door rechtstreekse infusie in het cerebrospinaal vocht, wordt het resorptieproces omzeild en komt de stof rechtstreeks in contact met de receptoren van de dorsale hoorn via adsorptie.

Distributie

Na éénmalige intrathecale bolusinjectie/kortstondige infusie varieert het distributievolume in het intrathecale compartiment, tussen 22 en 157 ml. Dit werd berekend op basis van de concentraties die in het cerebrospinaal vocht werden gemeten. Continue intrathecale infusies met dagdosissen van 50 tot 1200 microgram geven baclofen concentraties in het lumbaal cerebrospinaal vocht, die bij steady-state 130 tot 1240 nanogram/ml kunnen bedragen. Op basis van de halfwaardetijd in het cerebrospinaal vocht worden steady-state concentraties na 1 à 2 dagen bereikt. Tijdens intrathecale infusie komen de plasmaconcentraties niet hoger dan 5 nanogram/ml, wat erop wijst dat baclofen slechts zeer traag door de bloed-hersenbarrière gaat.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd in het cerebrospinaal vocht varieert tussen 1 tot 5 u na éénmalige intrathecale bolusinjectie/kortstondige infusie van 50 à 136 microgram baclofen. De eliminatiehalfwaardetijd van baclofen bij steady-state werd niet bepaald.

Zowel na éénmalige bolusinjectie als na continue infusies met een lumbaal en onder de arachnoïdea implanteerbare pomp bedraagt de klaring in het cerebrospinaal vocht ongeveer 30 ml/u.

Na continue intrathecale infusie ontstaat bij steady-state een concentratiegradiënt aan baclofen van de grootte orde van 1,8:1 en 8,7:1 (gemiddelde 4:1) tussen lumbaal en ventriculair cerebrospinaal vocht. Dit is van klinisch belang daar deze gelimiteerde werking op de cerebrale centra toelaat spasticiteit in de onderste ledematen doeltreffend te behandelen met slechts weinig effect op de bovenste ledematen en met minder ongewenste effecten op het centraal zenuwstelsel.

Speciale populaties

Oudere patiënten

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij oudere patiënten na toediening van Lioresal Intrathecal.

Wanneer een enkelvoudige dosis van de orale vorm wordt toegediend, suggereren de data dat oudere patiënten een tragere eliminatie, maar een gelijkaardige systemische blootstelling aan baclofen hebben in vergelijking met jongvolwassenen. Echter, suggereert de extrapolatie van deze resultaten naar behandelingen met meervoudige doses geen significant verschil qua farmacokinetiek tussen jongvolwassenen en oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

Pediatrische 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 leverinsufficiëntie na toediening van Lioresal Intrathecal. Echter, aangezien de lever geen significante rol speelt in de dispositie van baclofen, is het onwaarschijnlijk dat de farmacokinetiek zou gewijzigd worden op een klinisch significante wijze bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij patiënten met nierinsufficiëntie na toediening van Lioresal Intrathecal. Vermits baclofen hoofdzakelijk onveranderd wordt uitgescheiden door de nieren, kan een accumulatie van onveranderd geneesmiddel bij patiënten met nierinsufficiëntie niet uitgesloten worden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

In een studie van 2 jaar bij ratten met orale toediening werd aangetoond dat baclofen niet kankerverwekkend is. Bij wijfjesratten werden een dosisafhankelijke stijging van de incidentie van ovariumcysten en een minder sterke stijging van de incidentie van vergrote en/of hemorragische bijniere waargenomen.

Intrathecale toediening van baclofen zal waarschijnlijk geen nadelige effecten hebben op de vruchtbaarheid of de pre- en postnatale ontwikkeling te oordelen naar orale studies bij ratten. Baclofen is niet teratogeen bij muizen, ratten en konijnen bij gebruik van doses die minstens 34-maal hoger zijn dan de maximale intrathecale dosis in mg/kg. Lioresal per os verhoogt de incidentie van omfalokèle (buikhernia) bij foetussen van ratten die ongeveer 135-maal de maximale intrathecale dosis uitgedrukt in mg/kg hadden gekregen. Die afwijking werd niet gezien bij muizen en konijnen. Lioresal per os vertraagt de foetale groei (ossificatie van beenderen) in doseringen die ook toxisch waren voor de moederdieren bij muizen, ratten en konijnen. Baclofen veroorzaakte een verbreding van de wervelboog bij rattenfoetussen na toediening van een hoge intraperitoneale dosis.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Als regel dienen Lioresal ampullen voor intrathecale toediening niet te worden gemengd met andere oplossingen voor infusie of injectie. Voor patiënten die andere concentraties nodig hebben dan 50 microgram/ml, 500 microgram/ml of 2000 microgram/ml, kan Lioresal Intrathecal wel worden verdund, onder aseptische omstandigheden met een steriele natriumchloride oplossing voor injectie zonder bewaringsmiddelen.

Dextrose is onverenigbaar met baclofen daar er een chemische reactie tussen beide bestanddelen optreedt.

6.3 Houdbaarheid

Lioresal Intrathecal 0,05 mg/1 ml oplossing voor injectie of infusie: 3 jaar

Lioresal Intrathecal 10 mg/5 ml oplossing voor injectie of infusie: 3 jaar

Lioresal Intrathecal 10 mg/20 ml oplossing voor injectie of infusie: 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen ampullen, glas type I, volgens de Ph. Eur. Verpakkingen met 1 ampul.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Novartis Pharma NV
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

Lioresal Intrathecal 0,05 mg/1 ml oplossing voor injectie of infusie: BE174212

Lioresal Intrathecal 10 mg/5 ml oplossing voor injectie of infusie: BE174203

Lioresal Intrathecal 10 mg/20 ml oplossing voor injectie of infusie: BE174194

9. AFLEVERINGSWIJZE

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 April 1996

Datum van laatste verlenging: 9 Januari 2013

11. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2020

Goedkeuringsdatum: 10/2020