

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 100 microgram, d.w.z. in wezen ‘natriumvrij’.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of infusie voor intrathecaal gebruik.

Heldere, kleurloze oplossing met een osmolaliteit van 285-315 mosmol/kg en een pH-waarde van 5,5-7,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Patiënten met een ernstige en chronische spinale spasticiteit:

- die niet reageren op orale antispasmodica en/of die ernstige bijwerkingen van orale antispasmodica ondervinden
- en met een normale liquor circulatie
- en met een positieve reactie op testdoses baclofen intrathecaal (zie rubriek 4.2).

De klinische ervaring met betrekking tot cerebrale spasticiteit is beperkt.

Pediatrische patiënten

Lioresal Intrathecaal is geïndiceerd voor patiënten van 4 tot <18 jaar met ernstige chronische spasticiteit van cerebrale of spinale oorsprong (gerelateerd aan een ongeval, multiple sclerose of andere aandoeningen van het ruggenmerg) die niet reageren op orale antispasmodica (waaronder orale baclofen) en/of die onaanvaardbare bijwerkingen ondervinden bij een effectieve orale dosering.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

De effectiviteit van Lioresal Intrathecaal is aangetoond in gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken, uitgevoerd door Medtronic, Inc., gebruik makend van het SynchroMed® Programmable Infusion System. Dit hulpmiddel is een implanteerbaar geneesmiddelafigitesysteem met navulbare reservoirs, dat subcutaan wordt geïmplant, gewoonlijk in de buikwand. Het reservoir is aangesloten op een catheter, die subcutaan naar de subarachnoïdale ruimte loopt. Andere pompen waarvan bewezen is dat zij geschikt zijn voor intrathecale baclofen toediening kunnen eveneens worden gebruikt.

Porta systemen voor chronische toediening worden niet geadviseerd gezien de grotere kans op meningitiden en op doseringsfouten.

Intrathecale toediening van Lioresal door een geïmplanteerd afgiftesysteem dient alleen te worden uitgevoerd door artsen met de noodzakelijke kennis en ervaring. Specifieke instructies voor het implanteren, het programmeren en/of het navullen van de implanteerbare pomp worden verstrekt door de pompfabrikanten en dienen strikt te worden opgevolgd.

Dosering

Lioresal Intrathecaal is bestemd voor toediening in enkelvoudige testdoses (via een spinaal catheter of lumbale punctie) en, voor chronisch gebruik, in implanteerbare pompjes, geschikt voor continue toediening van baclofen oplossing in de intrathecale ruimte.

Voor de bepaling van het optimale doseringsschema is het noodzakelijk dat iedere patiënt een screeningsfase ondergaat, gevolgd door een zeer zorgvuldige individuele dosistitratie, voorafgaande aan de onderhoudstherapie. Dit is een gevolg van de grote variabiliteit in de effectieve individuele therapeutische dosis.

Screeningsfase

Voorafgaande aan het begin van de chronische toediening van Lioresal Intrathecaal moeten patiënten in een screeningsonderzoek een respons op Lioresal Intrathecaal vertonen. Een test bolus dosis van Lioresal Intrathecaal wordt gewoonlijk toegediend via lumbale punctie of een intrathecaal catheter teneinde een respons uit te lokken. De gebruikelijke testdosis is 25 microgram of 50 microgram en wordt met intervallen van tenminste 24 uur verhoogd met stappen van 25 microgram, totdat een respons van circa 4 tot 8 uur wordt gezien. De dosis dient via barbotage (alternerend Lioresal Intrathecaal toedienen en CSF onttrekken om een goede menging te verkrijgen) gedurende tenminste 1 minuut te worden toegediend. Voor dit doel zijn ampullen met een lage concentratie (0,05 mg/ml) beschikbaar.

Bij het toedienen van de eerste dosis dient reanimatie-apparatuur stand-by te zijn.

Patiënten dienen een significante vermindering in spierspanning en/of frequentie en/of ernst van de spasmen te vertonen om als responders op de behandeling te kunnen worden beschouwd.

Er bestaat een grote variabiliteit in de gevoeligheid voor intrathecaal baclofen. Teken van een ernstige overdosis (coma) zijn waargenomen bij een volwassen patiënt na een enkelvoudige testdosis van 25 microgram.

Patiënten die niet reageren op een testdosis van 100 microgram dienen geen hogere doses meer gegeven te worden. Zij dienen ook niet in aanmerking te komen voor continue intrathecale infusie.

Pediatrische patiënten

De initiële lumbaalpunctie-testdosis voor patiënten van 4 tot <18 jaar dient 25 tot 50 microgram/dag te zijn, gebaseerd op leeftijd en grootte van het kind. Patiënten die niet reageren, mogen iedere 24 uur een dosisverhoging van 25 microgram/dag krijgen. De maximale dosering in de screeningsfase mag bij kinderen de 100 microgram/dag niet overschrijden.

Dosis-titratiefase

Nadat vastgesteld is dat de patiënt reageert op Lioresal Intrathecaal door middel van test-bolusdoses, dient de intrathecale infusie te worden uitgevoerd door middel van een geschikt afgifte-systeem.

Teneinde de initiële totale dagelijkse dosis van Lioresal Intrathecaal na implantatie te bepalen, dient men de screenings-dosis die een positief effect gaf, te verdubbelen en deze dosis dient gedurende een periode van 24 uur te worden toegediend, tenzij de bolusdosis gedurende meer dan 12 uur effectief was. In dit geval dient de aanvangsdagdosis gelijk te zijn aan de screeningsdosis, toegediend over een periode van 24 uur. In de eerste 24 uur dient de dosis niet verhoogd te worden.

Na de eerste 24 uur dient de dosering dagelijks langzaam aangepast te worden om het gewenste effect te bereiken, met een toename van de dosering van maximaal 10 tot 30% teneinde mogelijke overdosering te vermijden. Bij programmeerbare pompen dient de dosering slechts eenmaal per

24 uur verhoogd te worden. Voor niet-programmeerbare pompen met een catheter van 76 cm die 1 ml/dag afgeven, worden intervallen van 48 uur aanbevolen om de respons te kunnen evalueren. Indien de dagelijkse dosis aanzienlijk verhoogd is en geen klinisch effect bereikt is, controleer dan of de pomp naar behoren functioneert en de doorgankelijkheid van de catheter.

Er is slechts beperkte ervaring met doses hoger dan 1.000 microgram/dag.

De patiënten dienen zorgvuldig gevolgd te worden in een omgeving met goede voorzieningen en voldoende personeel gedurende de screeningsfase en de dosis-titratieperiode onmiddellijk na de implantatie.

Reanimatie-apparatuur dient beschikbaar te zijn voor onmiddellijk gebruik voor het geval dat er zich levensbedreigende of onverdraagbare bijwerkingen voordoen. De implantatie van de pompen dient alleen te worden uitgevoerd in ervaren centra om de risico's in de peri-operatieve fase te minimaliseren.

Onderhoudstherapie

Het klinisch doel is om de spiertonus zo normaal mogelijk te houden, en om de frequentie en de ernst van de spasmen te minimaliseren zonder onverdraagbare bijwerkingen te induceren. De laagste dosis die een adequate respons geeft, dient te worden gebruikt. De meeste patiënten vereisen een langzame toename van de dosis in de tijd om een optimale respons gedurende chronische therapie te handhaven.

Behoud van enige spasticiteit is wenselijk om een gevoel van “verlamming” voor de patiënt te voorkómen. Bovendien kunnen enige mate van spiertonus en incidentele spasmen de bloedcirculatie helpen ondersteunen en mogelijk de vorming van diep veneuze trombose voorkómen.

De dagelijkse dosis kan geleidelijk worden verhoogd met 10 tot 30% om een adequate controle van de symptomen te bereiken door de doseringssnelheid van de pomp aan te passen en/of de concentratie van Lioresal Intrathecaal in het reservoir. De dagelijkse dosis kan ook worden verminderd met 10 tot 20% indien patiënten bijwerkingen ondervinden. Een plotselinge noodzaak tot een substantiële dosisescalatie wijst op een complicatie met betrekking tot de catheter (bijvoorbeeld een knik in de catheter of het losraken van de catheter) of op het niet goed functioneren van de pomp.

De onderhoudsdosering voor langdurige continue infusie van Lioresal Intrathecaal varieert van 12 microgram/dag tot 2.003 microgram/dag, waarbij de meeste patiënten adequaat behandeld worden met 300 microgram/dag tot 800 microgram/dag.

Gedurende langdurige behandeling worden ongeveer 5% van de patiënten refractair voor toenemende doses veroorzaakt door tolerantie of een storing in de geneesmiddelenafgifte (zie rubriek 4.4). Deze “tolerantie” zou behandeld kunnen worden door een geleidelijke reductie van de Lioresal Intrathecaal dosering over een periode van 2 tot 4 weken en het overgaan op alternatieve behandelingsmethoden van spasticiteit (bijvoorbeeld intrathecaal morfinesulfaat zonder conserveermiddel intrathecaal). Na een paar dagen kan de gevoeligheid voor baclofen hersteld zijn en de behandeling moet dan worden hervat met de initiële dosis voor continue infusie. Bij het overgaan van Lioresal Intrathecaal naar morfine en omgekeerd dient voorzichtigheid te worden betracht (zie rubriek 4.5). Het blijft gedurende de gehele behandeling noodzakelijk om de klinische situatie regelmatig te beoordelen en hierbij na te gaan wat de noodzakelijke dosering is, hoe het afgiftesysteem functioneert en de patiënt te volgen in verband met mogelijke bijwerkingen of bewijs van een infectie.

Beëindiging

Behalve in noodsituaties, samenhangend met een overdosis, moet de behandeling met Lioresal Intrathecaal altijd geleidelijk worden beëindigd door de dosis geleidelijk te verlagen. Lioresal Intrathecaal dient niet plotseling beëindigd te worden (zie rubriek 4.4).

Afgiftespecificaties

De Lioresal-ampullen van 10 mg/5 ml en 10 mg/20 ml zijn specifiek ontwikkeld voor het gebruik in combinatie met infusiepompen.

De specifieke concentratie die dient te worden gebruikt hangt zowel af van de vereiste dagelijkse dosis als van de afgiftesnelheid van de pomp. Raadpleeg de gebruiksaanwijzing van de fabrikant van de pomp voor specifieke aanbevelingen.

Afgifteregime

Lioresal Intrathecaal wordt meestal toegediend door middel van continue infusie, onmiddellijk na implantatie. Nadat de patiënt gestabiliseerd is met betrekking tot de dagelijkse dosering en functionele status, en indien de pomp het mogelijk maakt, kan worden begonnen met een complexer afgiftepatroon om een optimale controle van spasticiteit op verschillende tijdstippen gedurende de dag mogelijk te maken. Bijvoorbeeld, patiënten die 's nachts een toename in spasmen hebben, kunnen een toename van 20% van hun infusiesnelheid per uur nodig hebben. Veranderingen in de afgiftesnelheid dienen 2 uur voor het tijdstip van het gewenste klinische effect te worden geprogrammeerd.

Speciale patiëntenpopulaties

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen studies uitgevoerd in patiënten met een verminderde nierfunctie die behandeld worden met Lioresal Intrathecaal. Omdat Baclofen voornamelijk onveranderd door de nieren wordt uitgescheiden (zie ook rubriek 5.2) dient het met grote voorzorg en voorzichtigheid gegeven te worden bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen studies uitgevoerd in patiënten met een verminderde leverfunctie die behandeld worden met Lioresal Intrathecaal. Doseringsaanpassing wordt niet geadviseerd aangezien de lever geen rol van betekenis heeft bij het metabolisme van baclofen na intrathecale toediening van Lioresal. Daarom is het niet aannemelijk dat een leverfunctiestoornis de systemische blootstelling van het geneesmiddel beïnvloedt. (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Bij kinderen van 4 tot <18 jaar met spasticiteit van cerebrale of spinale oorsprong varieert de initiële onderhoudsdosering voor langdurige continue infusie van Lioresal Intrathecaal van 25 tot 200 microgram/dag (mediane dosis: 100 microgram/dag). De totale dagdosering neigt toe te nemen gedurende het eerste jaar van behandeling. Daarom moet de onderhoudsdosering worden aangepast op basis van de individuele klinische respons. Er is beperkte klinische ervaring met doses groter dan 1.000 microgram/dag.

De veiligheid en werkzaamheid van Lioresal Intrathecaal voor de behandeling van ernstige spasticiteit van cerebrale of spinale oorsprong bij kinderen jonger dan 4 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.4).

Ouderen

Oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor de bijwerkingen van **oraal** baclofen gedurende de titratiefase en dit zou ook voor intrathecaal baclofen het geval kunnen zijn.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Het geneesmiddel dient niet te worden toegediend via de intraveneuze, intramusculaire, subcutane of epidurale weg.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijvullen van het reservoir, aanpassing van de dosering, of de programmering van de infuussnelheid dient niet door de patiënt zelf gedaan te worden.

Medisch toezicht

Het pompsysteem dient niet te worden geïmplantéerd totdat de reactie van de patiënt op de bolus intrathecale baclofeninjectie en/of dosistitratie adequaat geëvalueerd is. Gezien de risico's verbonden aan de aanvankelijke toediening en titratie van Lioresal Intrathecaal (depressie van het centraal zenuwstelsel, cardiovasculaire collaps en/of ademhalingsdepressie), moeten deze stappen worden uitgevoerd in een omgeving met adequate voorzieningen en onder medisch toezicht, waarbij de richtlijnen uit rubriek 4.2 worden gevolgd. Reanimatie-apparatuur dient klaar te zijn voor onmiddellijk gebruik in het geval van levensbedreigende symptomen van een zware overdosis. Artsen dienen adequaat opgeleid te worden in het toepassen van chronische intrathecale therapie.

Controle van de patiënt

Na de chirurgische implantatie van de pomp, in het bijzonder gedurende de eerste fasen van het gebruik van de pomp, en bij elke gelegenheid dat de doseringssnelheid van de pomp en/of de concentratie baclofen in het reservoir wordt aangepast, dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden totdat zeker is dat de respons van de patiënt op de infusie acceptabel en redelijk stabiel is. Het is absoluut noodzakelijk dat de patiënt, de artsen verantwoordelijk voor de patiënt, en allen die betrokken zijn bij de zorg voor de patiënt adequate informatie ontvangen met betrekking tot de risico's van deze behandelingswijze. Al diegenen die belast zijn met de behandeling van en de zorg voor de patiënt dienen te worden geïnstrueerd met betrekking tot de tekenen en symptomen van overdosering, te volgen procedures in het geval van een overdosis, en goede thuisverzorging van de pomp en implantatiegebied.

Screening

Zorgvuldig volgen van de respiratoire en cardiovasculaire functies is essentieel gedurende aanvankelijke testdosis toedieningen (screeningsfase), in het bijzonder bij patiënten met cardiopulmonaire ziekten en zwakte van de ademhalingsspieren, alsmede bij diegenen die tevens behandeld worden met preparaten van het benzodiazepine-type of opiaten, die een groter risico op ademhalingsdepressie met zich meebrengen.

Patiënten dienen vrij te zijn van infecties voorafgaande aan het screeningsonderzoek met Lioresal Intrathecaal aangezien de aanwezigheid van een systemische infectie een bepaling van de respons van de patiënt op bolus intrathecaal baclofen kan verstoren.

Implantatie van de pomp

Patiënten dienen vrij te zijn van infectie voorafgaande aan implantatie van de pomp aangezien de aanwezigheid van een systemische infectie het risico van chirurgische complicaties kan vergroten. Bovendien kan een systemische infectie pogingen om de dosis aan te passen bemoeilijken. Een lokale infectie of verkeerd geplaatste catheter kan ook leiden tot falen van geneesmiddel afgifte, wat kan leiden tot plotseling staken van Lioresal Intrathecaal en de symptomen die hieraan gerelateerd zijn (zie verder onder Onttrekking).

Bijvullen van het reservoir

Het bijvullen van het reservoir moet gebeuren door volledig getraind en gekwalificeerd personeel, waarbij de richtlijnen van de pompfabrikant volledig gevolgd dienen te worden. De intervallen tussen het bijvullen van het reservoir dienen zorgvuldig berekend te worden om het leeg raken van het reservoir te voorkómen, aangezien dit zou leiden tot een terugkeer van ernstige spasticiteit of potentieel levensbedreigende symptomen van onttrekking van Lioresal Intrathecaal.

Strikt aseptisch vullen is noodzakelijk om microbiële contaminatie en ernstige infectie te voorkómen. Elke bijvulling of manipulatie van het geneesmiddelreservoir dient gevolgd te worden door een aan de klinische situatie aangepaste observatieperiode.

Extreme voorzichtigheid dient in acht genomen te worden bij het vullen van een implanteerbare pomp die voorzien is van een injectiepoort die direct toegang geeft tot een intrathecaal catheter. Directe injectie in de catheter door de toegangspoort kan een levensbedreigende overdosis veroorzaken.

Additionele overwegingen met betrekking tot dosisaanpassing

Om excessieve zwakte en vallen te vermijden, dient Lioresal Intrathecaal voorzichtig te worden gebruikt indien spasticiteit noodzakelijk is om een rechtopstaande houding en balans in voortbeweging te handhaven of indien spasticiteit nodig is om te kunnen blijven functioneren. Het kan van belang zijn om enige mate van spiertonus te handhaven en incidentele spasmen toe te staan om de bloedsomloop te ondersteunen en zo mogelijk de vorming van diep-veneuze trombose te voorkómen.

Men dient een poging te doen om gelijktijdig gebruikte orale medicatie tegen spasmen te staken om een mogelijke overdosis of negatieve geneesmiddelinteracties te voorkómen, bij voorkeur voor het begin van de baclofeninfusie, onder zorgvuldig toezicht van de arts. Echter, abrupte reductie of beëindiging van gelijktijdig gebruikte medicatie tegen spasmen gedurende chronische therapie met Lioresal Intrathecaal dient te worden vermeden.

Voorzorgen bij pediatrische patiënten

Voor patiënten met spasticiteit als gevolg van een hoofdletsel wordt aanbevolen niet te beginnen met langdurige Lioresal Intrathecaal-behandeling vóórdat de symptomen van spasticiteit zijn gestabiliseerd (d.w.z. ten minste 1 jaar na letsel).

Kinderen dienen voldoende lichaamsgewicht te hebben om een implanteerbare pomp voor continue infusie te dragen. Het gebruik van Lioresal Intrathecaal bij pediatrische patiënten dient alleen te worden voorgeschreven door medisch specialisten met de noodzakelijke kennis en ervaring.

Klinische gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van het gebruik van Lioresal Intrathecaal bij kinderen onder de 4 jaar zijn zeer beperkt.

Voorzorgen bij speciale patiëntenpopulaties

Patiënten die lijden aan **psychische stoornissen, schizofrenie, verwarde toestand, of de ziekte van Parkinson** dienen voorzichtig met Lioresal Intrathecaal behandeld te worden en onder zorgvuldig toezicht te worden gehouden, aangezien exacerbaties van deze aandoeningen bij orale baclofentoediening gezien zijn.

Bijzondere aandacht dient gegeven te worden aan patiënten waarvan bekend is dat zij lijden aan **epilepsie** aangezien incidenteel toevallen zijn gemeld gedurende overdosering met en tijdens onttrekking van Lioresal Intrathecaal alsmede bij patiënten waarbij therapeutische doses gehandhaafd werden.

Lioresal Intrathecaal dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met **autonome dysreflexie** in de anamnese. De aanwezigheid van nociceptieve stimuli of abrupte onttrekking van Lioresal Intrathecaal kan een autonome dysreflexieve periode veroorzaken.

Lioresal Intrathecaal dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met **cerebrovasculaire of respiratoire insufficiëntie**, aangezien deze toestanden verergerd kunnen worden door baclofen.

Interactie van intrathecaal baclofen met **onderliggende, niet aan het CZS-gerelateerde ziekten** is onwaarschijnlijk omdat de systemische beschikbaarheid van het geneesmiddel na intrathecale toediening substantieel lager is dan na orale toediening.

Niettemin, waarnemingen na orale baclofentherapie doen vermoeden dat voorzichtigheid in acht moet worden genomen in de volgende situaties: peptische ulcera in de anamnese en pre-existente sfincterhypertonie.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen klinische of kinetische gegevens beschikbaar over intrathecale toediening van intrathecally baclofen bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Aangezien baclofen door de nier wordt uitgescheiden, is de systemische blootstelling van baclofen mogelijk verhoogd na intrathecale toediening. Na **orale** Lioresal toediening zijn er ernstige neurologische uitkomsten gemeld bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Daarom dient voorzichtigheid te worden betracht bij het toedienen van Lioresal Intrathecally bij patiënten met een nierfunctiestoornis. In zeldzame gevallen zijn bij oraal baclofen verhoogd SGOT, alkalische fosfatase en glucosespiegels in het serum waargenomen.

Onttrekkingsverschijnselen

Abrupt staken van Lioresal Intrathecally, ongeacht de oorzaak, zich manifesterend door toegenomen spasticiteit, jeuk, paresthesiën en hypotensie, heeft geresulteerd in bijverschijnselen met inbegrip van een hyperactieve toestand met snelle ongecontroleerde spasmen, hyperthermie en symptomen die overeenkomen met maligne neurolepticasyndroom (MNS), bijvoorbeeld veranderde mentale status en spierstijfheid. In zeldzame gevallen heeft dit geleid tot toevallen/status epilepticus, rhabdomyolyse, coagulopathie, multiple orgaan falen en dood. Alle patiënten die intrathecally baclofen therapie krijgen zijn hebben een mogelijk risico op onttrekkingsverschijnselen.

Sommige klinische kenmerken geassocieerd met onttrekking van Lioresal Intrathecally kunnen lijken op autonome dysreflexie, infectie (sepsis), maligne hyperthermie, MNS of andere condities geassocieerd met een hypermetabole status of uitgebreide rhabdomyolyse.

Patiënten en zorgverleners moeten worden geadviseerd om het belang van het houden aan het schema van bijval visites en moeten worden getraind met betrekking tot de tekenen en symptomen van baclofen onttrekking, in het bijzonder welke eerder gezien zijn in het onttrekkingssyndroom.

In de meeste gevallen verschenen onttrekkingssymptomen binnen uren tot enkele dagen na het onderbreken van de behandeling met Lioresal Intrathecally. Gewone redenen voor abrupte onderbreking van Lioresal Intrathecally therapie waren defect aan de catheter (met name ontkoppeling), laag volume in pompreservoir, lege batterij van de pomp, menselijke fout die oorzaak was of bijdrage leverde in sommige gevallen. Preventie van abrupt staken van Lioresal Intrathecally vereist zorgvuldige aandacht voor de programmering en het controleren van het infuussysteem, de bijvulschema's en procedures en het pompalarm. Indien herstel van de intrathecale toediening van Lioresal niet (direct) mogelijk is, kan de behandeling ofwel omgezet worden naar oraal/enteraal baclofen, dan wel naar andere GABA-ergicam zoals benzodiazepines (eventueel intraveneus). Dit om mogelijke fatale onttrekkingsverschijnselen te voorkomen.

Ontstekingsmassa aan het uiteinde van de geïmplanteerde catheter

Gevalen van ontstekingsmassa aan het uiteinde van de geïmplanteerde catheter, resulterend in ernstige neurologische beschadiging, waaronder verlamming zijn gerapporteerd. De meest frequent gemelde symptomen van ontstekingsmassa zijn: 1) verminderde therapeutische respons (verergering spasticiteit, terugkeer spasticiteit, wanneer voorheen goed onder controle, onttrekkingsverschijnselen, slechte respons op doseringsverhoging of frequente of grote doseringsverhogingen), 2) pijn, 3) neurologische uitval/stoornis. Bij patiënten met nieuwe neurologische verschijnselen of symptomen, duidend op een ontstekingsmassa, dient er een neurologisch consult overwogen te worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er bestaat onvoldoende systematische ervaring met het gebruik van Lioresal Intrathecally in combinatie met andere geneesmiddelen om specifieke geneesmiddel-geneesmiddel interacties te kunnen voorspellen.

Gelijktijdig gebruik dat is af te raden op basis van te verwachte interacties

Levodopa/carbidopa

Bij gelijktijdige behandeling van patiënten met de ziekte van Parkinson met Lioresal en levodopa plus carbidopa is het optreden van verwardheid, hallucinaties, agitatie, hoofdpijn en misselijkheid gerapporteerd. Ook is verergering van de symptomen van de ziekte van Parkinson gemeld.

Morfine

De gecombineerde toepassing van morfine en intrathecally baclofen was verantwoordelijk voor hypotensie bij een patiënt. Het kan niet worden uitgesloten dat deze combinatie dyspneu of andere symptomen van het centraal zenuwstelsel kan veroorzaken.

Waargenomen interacties die overwogen dienen te worden

Anaesthetica

Als intrathecally baclofen tegelijk gebruikt wordt met algemene anesthetica (bv. fentanyl, propofol) kan het risico op hartfalen en insulpen toenemen. Voorzichtigheid dient daarom te worden betracht wanneer anesthetica worden toegediend bij patiënten die met Lioresal Intrathecally worden behandeld.

Verwachte interacties die overwogen dienen te worden

Alcohol en andere middelen die het centraal zenuwstelsel beïnvloeden

Als Lioresal tegelijk gebruikt wordt met andere geneesmiddelen die op het centrale zenuwstelsel werken (bv. analgetica, neuroleptica, barbituraten, benzodiazepines, anxiolytica), met synthetische opiaten of met alcohol, kan een versterkte sedering optreden (zie ook rubriek 4.7). Het risico van ademhalingsdepressie is ook toegenomen.

Het zorgvuldig volgen van de ademhalingsfuncties en de cardiovasculaire functies is essentieel, in het bijzonder bij patiënten met cardiopulmonaire aandoeningen en zwakte van de ademhalingspijpen.

Tricyclische antidepressiva

Bij het gebruik van oraal baclofen kan gelijktijdige behandeling met tricyclische antidepressiva het effect van baclofen versterken, hetgeen leidt tot uitgesproken musculaire hypotonie. Voorzichtigheid wordt aanbevolen wanneer Lioresal Intrathecally in deze combinatie wordt toegepast.

Antihypertensiva

Aangezien gelijktijdige behandeling met oraal Lioresal en antihypertensiva waarschijnlijk de daling van de bloeddruk versterkt, kan het nodig zijn om de bloeddruk te controleren en de dosis van de antihypertensieve medicatie dienovereenkomstig aan te passen.

Toediening van Lioresal Intrathecally met andere geneesmiddelen voor intrathecally toediening is niet onderzocht en de veiligheid van dergelijke combinaties is onbekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van deze stof in de zwangerschap bij de mens bestaan beperkte gegevens. Na intrathecally toediening van Lioresal kunnen kleine hoeveelheden baclofen aangetoond worden in het maternale plasma. In dierproeven is aangetoond dat baclofen de placenta passeert. Over de effecten in dierproeven bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Lioresal Intrathecally dient daarom niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap tenzij de te verwachten voordelen opwegen tegen het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Na oraal baclofen gebruik in therapeutische doses gaat baclofen over in de moedermelk, maar in zulke kleine hoeveelheden dat geen ongewenste effecten voor de zuigeling te verwachten zijn.

Na intrathecale toediening van Lioresal is de systemische blootstelling van de vrouw zodanig laag, dat uitscheiding van klinische relevante hoeveelheden in de melk onwaarschijnlijk is. Lioresal Intrathecally kan gebruikt worden tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van baclofen op de vruchtbaarheid in mensen. Er was geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten na behandeling met baclofen.

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

Onderdrukking van het centraal zenuwstelsel in de vorm van slaperigheid en sedatie zijn gerapporteerd bij sommige patiënten die Lioresal Intrathecally ontvingen. Andere meldingen zijn ataxie, hallucinaties, diplopie en onttrekkingsverschijnselen. Patiënten dienen te worden gewaarschuwd met betrekking tot het besturen van voertuigen of het bedienen van machines, en voor activiteiten die als gevolg van verminderde alertheid gevaar kunnen gaan opleveren.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen uit klinische studies zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklassen volgens MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, de meest frequente eerst. Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt op volgorde van ernst, de meest ernstige bijwerking eerst. De frequentiecategorie voor iedere bijwerking is gebaseerd op de volgende indeling (CIOMS III): zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

<i>Vaak</i>	Verminderde eetlust.
<i>Soms</i>	Dehydratie.

Psychische stoornissen

<i>Vaak</i>	Slapeloosheid, angst, agitatie, depressie
<i>Soms</i>	Ideeënvorming met betrekking tot zelfmoord en zelfmoordpogingen, euforie, dysforie, hallucinaties, paranoïdale reacties.

Zenuwstelselaandoeningen

De prikkel drempel voor convulsies wordt verlaagd.

<i>Zeer vaak</i>	Slaperigheid, hypotonie.
<i>Vaak</i>	Convulsies, verwarde toestand, sedatie, duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, dysartrie, lethargie, hypertonie, desoriëntatie.
<i>Soms</i>	Ataxie, geheugenstoornissen, nystagmus, hypogeusie.
<i>Niet bekend</i>	Dysforie.

Oogaandoeningen

<i>Vaak</i>	Accommodatiestoornissen, wazig zien, dubbelzien.
-------------	--

Hartaandoeningen

<i>Soms</i>	Bradycardie.
-------------	--------------

Bloedvataandoeningen

<i>Vaak</i>	Hypotensie.
<i>Soms</i>	Hypertensie, diep-veneuze trombose, rood worden van de huid, bleekheid.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

<i>Vaak</i>	Dyspneu, pneumonie, ademhalingsdepressie.
<i>Niet bekend</i>	Bradypneu

Maagdarmsstelselaandoeningen

<i>Vaak</i>	Misselijkheid, braken, constipatie, droge mond, diarree, speekselhypersecretie.
<i>Soms</i>	Ileus, dysfagie.

Huid- en onderhuidaandoeningen

<i>Vaak</i>	Urticaria.
<i>Soms</i>	Alopecia, hyperhydrose.

Nier- en urinewegaandoeningen

<i>Vaak</i>	Urine-incontinentie, urineretentie.
-------------	-------------------------------------

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

<i>Vaak</i>	Seksuele dysfunctie.
-------------	----------------------

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

<i>Vaak</i>	Pijn, pyrexie, rillingen, asthenie, gezichts- en perifeer oedeem.
<i>Soms</i>	Hypothermie.
<i>Zelden</i>	Levensbedreigende onttrekkingssymptomen door defect in geneesmiddel afgifte (zie rubriek 4.4 – Onttrekking).

Bijwerkingen die samenhangen met het afgiftesysteem (ontstekingsmassa aan het uiteinde van de geïmplanteerde catheter, dislocatie van de catheter met mogelijke complicaties, infectie van de holte, meningitis, overdosis als gevolg van verkeerd gebruik van het apparaat) zijn waargenomen, waarbij in sommige gevallen een causaal verband met baclofen niet kan worden uitgesloten (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

Speciale aandacht moet worden gegeven om de tekenen en symptomen van overdosering te allen tijde te kunnen herkennen, in het bijzonder gedurende de initiële screenings- en dosistitratie-fase van de behandeling maar ook gedurende de herintroductie van Lioresal Intrathecaal na een periode van onderbreking van de therapie.

De tekenen van een overdosis kunnen plotseling of sluipend optreden.

Symptomen van overdosering

Excessieve speekselvloed, misselijkheid, braken, licht gevoel in het hoofd, excessieve spierhypotonie, duizeligheid, slaperigheid, toevallen, hypothermie en bewustzijnsverlies.

Ademhalingsdepressie, apneu en coma zijn de gevolgen van een ernstige overdosering.

Bij intrathecale toediening kan door overdosering soms status epilepticus optreden.

Een ernstige overdosering kan bijvoorbeeld ontstaan door een onopzettelijke afgifte van de catheterinhoud gedurende de controle van de helderheid en de stand van de catheter. Fouten bij het programmeren, excessief snelle dosistoename en gelijktijdige behandeling met oraal baclofen zijn andere mogelijke oorzaken van overdosering. Ook het mogelijk niet goed functioneren van de pomp dient te worden onderzocht.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum om overdosering van intrathecaal baclofen te behandelen, maar in het algemeen moeten de volgende stappen worden genomen:

1. Resten baclofen-oplossing dienen zo spoedig mogelijk uit de pomp te worden verwijderd.

2. Patiënten met ademhalingsdepressie dienen indien nodig te worden geïntubeerd, totdat het geneesmiddel is geëlimineerd.

Indien lumbale punctie niet gecontraïndiceerd is, kan men (in het eerste stadium van de intoxicatie) 30 tot 40 ml CSF onttrekken.

Verdere behandeling is ondersteunend en symptomatisch. In het geval van convulsies moet diazepam intraveneus voorzichtig toegediend worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: spierrelaxantia, ATC code: M03BX01

Lioresal Intrathecaal bevat baclofen. Baclofen is een antispasmodicum met spinaal aangrijpingspunt. Baclofen dempt zowel de monosynaptische als de polysynaptische reflexoverdracht, via GABA B-receptoren stimulatie. Baclofen is een chemisch analogon van de remmende neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA).

Baclofen heeft geen invloed op de neuromusculaire prikkeloverdracht.

Baclofen heeft een antinociceptief effect.

Baclofen bezit algemeen CNS-onderdrukkende eigenschappen. Het veroorzaakt sedatie, slaperigheid, en respiratoire en cardiovasculaire depressie.

Lioresal Intrathecaal kan als een alternatief voor destructieve neurochirurgische ingrepen worden beschouwd.

Indien baclofen direct in de intrathecale ruimte wordt gebracht, is een effectieve behandeling van spasticiteit mogelijk met doses die tenminste een factor 100 lager zijn dan orale doses.

Intrathecale bolus

De werkingsintrede vindt gewoonlijk een half uur tot een uur na een enkelvoudige intrathecale dosis plaats. Het maximale spasmolytische effect wordt ongeveer 4 uur na de dosis gezien. Het effect houdt 4 tot 8 uur aan. De werkingsintrede, maximale respons en werkingsduur kunnen van patiënt tot patiënt variëren, afhankelijk van de dosis, de ernst van de symptomen en de methode en snelheid van toediening.

Continue infusie

Het antispastische effect van baclofen wordt voor het eerst waargenomen na 6 tot 8 uur van continue infusie. Het maximale effect treedt binnen 24 tot 48 uur op.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In verband met de langzame circulatie van het CSF en de concentratiegradient van baclofen vanuit de lumbale naar de cisternale CSF zouden de farmacokinetische parameters die in deze vloeistof waargenomen zijn en die hieronder beschreven zijn, geïnterpreteerd moeten worden met in beschouwing neming van een hoge inter- en intra-patiënten variabiliteit.

Absorptie

Directe infusie in de spinale subarachnoïdale ruimte vermijdt absorptieprocessen en maakt blootstelling aan de receptorplaatsen in de dorsale hoorn van het ruggenmerg mogelijk.

Distributie

Na een enkelvoudige intrathecale bolusinjectie/kortdurende infusie varieert het verdelingsvolume, berekend uit CSF-spiegels, van 22 tot 157 ml.

Met continue intrathecale infusie leiden dagelijkse dosis van 50 tot 1200 microgram tot hoge lumbale CSF-concentraties van baclofen van 130 tot 1240 ng/ml in steady-state. Volgens de in het CSF berekende halfwaardetijd, worden steady-stateconcentraties binnen 1-2 dagen bereikt. Gedurende intrathecale infusie gaan de plasmaconcentraties de 5 ng/ml niet te boven.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd in het CSF na een enkelvoudige bolusinjectie/kortdurende infusie van 50 tot 136 microgram baclofen varieert van 1 tot 5 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van baclofen na de “steady-state” in het CSF bereikt te hebben, is niet bepaald.

Zowel na een enkelvoudige bolusinjectie en chronische subarachnoïdale infusie met gebruikmaking van een implanteerbaar pompsysteem, was de gemiddelde CSF-klaring ongeveer 30 ml/uur.

Bij steady-state-condities gedurende continue intrathecale infusie, wordt een baclofenconcentratiegradiënt opgebouwd in de range tussen 1,8:1 en 8,7:1 (gemiddeld 4:1) van het lumbale naar het cisternale CSF. Dit is in zoverre klinisch van belang dat de spasticiteit in de lagere extremiteiten effectief kan worden behandeld met weinig effect op de bovenste ledematen en met minder bijwerkingen op het centraal zenuwstelsel als gevolg van effecten op de hersencentra.

Speciale patiëntenpopulaties

Ouderen

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar van oudere patiënten na toediening van Lioresal Intrathecaal. Na een eenmalige orale dosis lijken ouderen een langzamere eliminatie te hebben bij een vergelijkbare systemische blootstelling aan baclofen vergeleken met jongvolwassenen. Extrapolatie van deze resultaten naar meervoudige doseringen suggereert echter geen significant verschil in farmacokinetiek tussen jongvolwassene en ouderen.

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische patiënten zijn de plasmaconcentraties kleiner of gelijk aan 10 ng/ml.

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij patiënten met een leverfunctiestoornis na toediening van Lioresal Intrathecaal. Aangezien de lever geen significante rol speelt in de dispositie van baclofen, is het onwaarschijnlijk dat baclofen de farmacokinetiek tot een klinisch relevant niveau zou veranderen bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij patiënten met een nierfunctiestoornis na toediening van Lioresal Intrathecaal. Aangezien baclofen voornamelijk onveranderd wordt uitgescheiden in de urine, kan accumulatie van onveranderd geneesmiddel bij patiënten met een nierfunctiestoornis niet worden uitgesloten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injecties

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 Intrathecaal wel worden verdund, onder aseptische condities, met steriele conserveermiddelvrije natriumchloride voor injectie. Glucose is onverenigbaar met baclofen als gevolg van een chemische reactie.

6.3 Houdbaarheid

Lioresal Intrathecaal 0,05 mg/1 ml, oplossing voor injectie of infusie; 1 ml	3 jaar
Lioresal Intrathecaal 10 mg/20 ml, oplossing voor injectie of infusie; 20 ml	5 jaar
Lioresal Intrathecaal 10 mg/5 ml, oplossing voor injectie of infusie; 5 ml	3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

De ampullen in de buitenverpakking bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen ampullen, glas type I, volgens de Ph. Eur.

Lioresal Intrathecaal 0,05 mg/1 ml, oplossing 5 stuks in een kartonnen omdoos
voor injectie of infusie; 1 ml

Lioresal Intrathecaal 10 mg/20 ml, oplossing 1 stuk in een kartonnen omdoos
voor injectie of infusie; 20 ml

Lioresal Intrathecaal 10 mg/5 ml, oplossing 1 stuk in een kartonnen omdoos
voor injectie of infusie; 5 ml

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Instructies voor gebruik en verwerking

Lioresal Intrathecaal is bedoeld voor intrathecale injectie en continue intrathecale infusie zoals aangegeven in de afgiftespecificaties van het infusiesysteem.

Iedere ampul is slechts bedoeld voor enkelvoudig gebruik. Gooi een eventueel niet gebruikt gedeelte weg. Bevroren de ampul niet. Maak geen gebruik van hitte-sterilisatie.

Strikt aseptisch vullen en verdunnen is noodzakelijk om microbiële contaminatie en ernstige infectie te voorkómen.

Stabiliteit

Lioresal Intrathecaal is bewezen stabiel in het geïmplanteerde SynchroMed® programmeerbare infusiesysteem gedurende 11 weken.

Parenterale geneesmiddelen dienen te worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring voorafgaande aan de toediening wanneer de oplossing en de verpakking dat toestaan.

Afgiftespecificaties

De specifieke te gebruiken concentratie hangt zowel van de totale dagelijkse dosis af als van de afgiftesnelheid van de pomp. Zie de handleiding van de fabrikant voor specifieke aanbevelingen.

Verdunningsinstructie

Voor patiënten die andere concentraties nodig hebben dan 50 microg/ml, 500 microg/ml of 2000

microg/ml, moet Lioresal Intrathecaal worden verdund, onder aseptische condities, met steriele conserveermiddel-vrije natriumchloride voor injectie.

Geneesmiddelafigitesystemen

Verschillende geneesmiddelafigitesystemen zijn gebruikt voor langdurige intrathecale toepassing van Lioresal, waaronder het Medtronic SynchroMed[®] infusiesysteem. Dit systeem is een implanteerbaar geneesmiddelafigitesysteem met hervulbare reservoirs, die na algemene of lokale anesthesie, wordt geïmplantéerd in een subcutane holte, gewoonlijk op de buikwand.

Bij het SynchroMed[®] infusion systeem is de infusiesnelheid programmeerbaar.

Dit hulpmiddel is aangesloten op een intrathecaal catheter, dat subcutaan door de subarachnoïdale ruimte gaat. Details van dit geneesmiddelafigitesysteem kan worden verkregen van de fabrikant:

Leverancier SynchroMed geneesmiddelafigitesysteem

Medtronic, Inc.

Neurological, 710 Medtronic Parkway N.E.

Minneapolis, MN 55432.5604, USA

Phone: + 1 763 505 5000

Fax: + 1 763 505 1000

Medtronic Europe S.A.

Route du Molliau 31, Case Postale

1131 Tolochenaz, Switzerland

Phone: + 41 21 802 7000

Fax: + 41 21 802 7900

Voordat andere systemen gebruikt worden, moet worden bevestigd dat de technische specificaties, inclusief de chemische stabiliteit van baclofen in het reservoir voldoen aan de eisen voor het intrathecaal gebruik van Lioresal.

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

Novartis Pharma B.V.

Raapopseweg 1

6824 DP Arnhem

Telefoon: 026-37 82 111

E-mail: mid.phnlar@novartis.com

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

In het register ingeschreven onder:

Lioresal Intrathecaal 0,05 mg/1 ml, oplossing voor injectie of infusie; 1 ml	RVG 16815
--	-----------

Lioresal Intrathecaal 10 mg/20 ml, oplossing voor injectie of infusie; 20 ml	RVG 16816
--	-----------

Lioresal Intrathecaal 10 mg/5 ml, oplossing voor injectie of infusie; 5 ml	RVG 16817
--	-----------

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 november 1995

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 4.2 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9 en 5.2
13 januari 2014