1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lioresal 10 mg tabletten
Lioresal 25 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lioresal 10 mg: Elke tablet bevat 10 mg baclofen.
Lioresal 25 mg: Elke tablet bevat 25 mg baclofen.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke tablet van 10 mg bevat 61 mg tarwezetmeel.
Elke tablet van 25 mg bevat 83 mg tarwezetmeel.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Lioresal 10 mg tabletten zijn witte tot lichtgele, platte, schijfvormige tabletten, gemarkeerd met “CG” aan één zijde en “K│J” aan de andere zijde. De tablet van 10 mg kan worden verdeeld in gelijke doses.
Lioresal 25 mg tabletten zijn witte tot lichtgele, platte, schijfvormige tabletten, gemarkeerd met “CG” aan één zijde en “U│R” aan de andere zijde. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lioresal is geïndiceerd voor gebruik bij:

Spasmen van de skeletmusculatuur bij multipele sclerose. Spasticiteit bij ruggenmergaandoeningen van infectieuze, degeneratieve, traumatische, neoplastische, of onbekende oorsprong: bv. spastische spinale paralysis, amyotrofe laterale sclerose, syringomyelie, myelitis transversalis, traumatische paraplegia of paraparesis, en ruggenmergcompressie; musculaire spasmen van cerebrale oorsprong zoals infantiele cerebrale paralysis, en spasticiteit na cerebrovasculaire accidenten of in aanwezigheid van een neoplastische of degeneratieve hersenaandoening.

Pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar)
Lioresal is geïndiceerd bij patiënten van 0 tot 18 jaar voor de symptomatische behandeling van spasticiteit van cerebrale oorsprong, vooral wanneer dit te wijten is aan infantiele cerebrale parese, evenals in gevolge cerebrovasculaire aandoeningen of in aanwezigheid van neoplastische of degeneratieve hersenziekte.
Lioresal is tevens geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van spierspasmes die voorkomen bij ruggenmergziekten van infectueuze, degeneratieve, traumatische, neoplastische of onbekende oorsprong zoals multiple sclerose, spastische spinale paralysis, amyotrofe laterale sclerose, syringomyelie, myelitis transversalis, traumatische paraplegia of paraparesis, en ruggenmergcompressie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen
De behandeling moet ingesteld worden met een dagelijkse dosis van 15 mg, bij voorkeur over 2-4 gespreide doses die – omwille van voorzichtige dosistitratie – nadien verhoogd dient te worden met stappen van 15 mg om de 3 dagen tot de vereiste dagelijkse dosis bereikt is. Bij patiënten die gevoelig zijn voor geneesmiddelen is het aan te raden met nog lagere dagdoses te starten (5 of 10 mg), en deze nog geleidelijker op te drijven. Gewoonlijk schommelt de optimale dagdosis tussen 30 en 80 mg. Dagdoses van 100 tot 120 mg kunnen bij gehospitaliseerde patiënten onder strikte controle worden toegediend.

Pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar)
Over het algemeen moet de behandeling ingesteld worden met een zeer lage dosis (overeenkomend met ongeveer 0,3 mg/kg per dag), in 2-4 verdeelde doses (best in 4 verdeelde doses). Daarom zijn Lioresal tabletten niet geschikt voor de behandeling van kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 33 kg.
Deze dosering zal voorzichtig worden verhoogd, met ongeveer één week interval, totdat ze overeenstemt met de behoeften van het kind.
De normale dagelijkse dosis voor de onderhoudsbehandeling varieert van 0,75 tot 2 mg/kg lichaamsgewicht. De totale dagelijkse dosis mag een maximum van 40 mg/dag bij kinderen jonger dan 8 jaar niet overschrijden. Bij kinderen van 8 jaar of ouder kan een maximale dagelijkse dosis van 60 mg/dag gegeven worden.

Verminderde nierfunctie
Bij patiënten met verminderde nierfunctie moet baclofen in lagere doses gegeven worden en is voorzichtigheid geboden. Bij patiënten onder chronische haemodialyse zijn de concentraties van baclofen in het plasma hoger en daarom dient een bijzonder lage dosering van Lioresal te worden aangewend, bv. ongeveer 5 mg per dag.
Lioresal mag enkel toegediend worden aan patiënten in het eindstadium van nierfalen wanneer het voordeel op weegt tegenover de risico's. Deze patiënten moeten van dichtbij opgevolgd worden voor een snelle diagnose van vroege tekens en/of symptomen van toxiciteit (bv. somnolentie, lethargie) (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.9).

Bejaarde patiënten en patiënten met spasticiteit van cerebrale oorsprong
Aangezien bijwerkingen waarschijnlijk meer voorkomen bij bejaarde patiënten of bij patiënten met spasticiteit van cerebrale oorsprong, is het aanbevolen dat een zeer voorzichtig dosis-schema opgesteld wordt in deze gevallen en dat de patiënt onder de gepaste toezicht wordt gehouden.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik van het geneesmiddel
De behandeling moet steeds ingesteld worden met lage dosissen, die geleidelijk worden verhoogd. De laagste dosis verenigbaar met de optimale respons is aanbevolen. De dagdosis moet aangepast worden aan de individuele behoeften, en in zulke mate dat de clonus, de flexor- en extensorspasmen en de spasticiteit verminderen, doch dat bijwerkingen in de mate van het mogelijke worden vermeden.
Lioresal zal met voorzichtigheid worden gebruikt om een extreme zwakte of een val te voorkomen in de gevallen waar een bepaalde graad van spasticiteit nodig is zoals bij een rechtopstaande positie evenals bij het evenwicht dat noodzakelijk is om rond te wandelen of ook telkens een bepaalde spiertonus nodig is om te kunnen functioneren. Het kan belangrijk zijn een bepaalde spiertonus te behouden ten koste van occasionele spasmen om de functie van de bloedsomloop te vergemakkelijken.
Als geen enkele verbetering wordt vastgesteld na toediening van de maximale dosis gedurende 6 tot 8 weken, moet een beslissing worden genomen over het vervolg van de behandeling.
Een behandeling met Lioresal mag nooit abrupt worden stopgezet (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Lioresal moet ingenomen worden met een weinig drank en liefst tijdens de maaltijden. Indien er geen voordeel duidelijk is binnen 6 tot 8 weken waarin de maximale dosering bereikt werd, moet men beslissen of Lioresal verder genomen moet worden.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen
Patiënten met psychotische stoornissen, schizofrenie, depressie of manie, een confusionele status of de ziekte van Parkinson, moeten voorzichtig en onder streng toezicht worden behandeld daar hoger vermelde aandoeningen onder invloed van Lioresal kunnen verergeren.
Bij patiënten die met baclofen zijn behandeld, zijn zelfmoord en zelfmoordgerelateerde voorvallen gemeld. In de meeste gevallen hadden de patiënten bijkomende risicofactoren in verband met een verhoogd risico op zelfmoord, waaronder alcoholmisbruik, depressie en/of een geschiedenis van eerdere zelfmoordpogingen. Patiënten met bijkomende risicofactoren voor zelfmoord dienen tijdens de geneesmiddelentherapie 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.

Er zijn gevallen van verkeerd gebruik, misbruik, afhankelijkheid gemeld voor baclofen. Bij patiënten met een geschiedenis van middelenmisbruik is voorzichtigheid geboden en de patiënt moet worden gecontroleerd op symptomen van verkeerd gebruik, misbruik of afhankelijkheid van baclofen, bijvoorbeeld dosisescalatie, drugszoekend gedrag, ontwikkeling van geneesmiddeltolerantie.

Epilepsie
Epileptische patiënten moeten extra worden opgevolgd daar een verlaging van de convulsiedrempel mogelijk is. Soms waren er aanvallen bij het stoppen met Lioresal of bij overdosering. Een aangepaste anticonvulsieve behandeling zal worden aangehouden en de patiënt zal zorgvuldig worden opgevolgd.

Encefalopathie
Bij patiënten die baclofen kregen in therapeutische doses zijn gevallen van encefalopathie gemeld, die omkeerbaar waren na het staken van de behandeling. De symptomen omvatten somnolentie, verminderd bewustzijn, verwardheid, myoclonus en coma.
Als tekenen van encefalopathie worden waargenomen, moet baclofen worden gestaakt.

Andere
Lioresal dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met maagulcus of maagulcus-antecedenten, alsook bij patiënten met cerebro-vasculaire aandoeningen of een afgenomen long- of leverfunctie.

Verminderde nierfunctie
Lioresal dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie en mag enkel toegediend worden in het eindstadium van nierfalen wanneer het voordeel op weegt tegenover de risico's (zie rubriek 4.2). Neurologische tekenen en symptomen van overdosering waaronder klinische manifestaties van toxische encefalopathie (bijv. verwardheid, desoriëntatie, slaperigheid en een verlaagd bewustzijnsniveau) werden waargenomen bij patiënten met nierinsufficiëntie die orale baclofen innemen met doses van meer dan 5 mg per dag en bij doses

van 5 mg per dag bij patiënten met terminaal nierfalen die worden behandeld met chronische hemodialyse. Patiënten met een verminderde nierfunctie moeten zorgvuldig worden gecontroleerd voor een snelle diagnose van vroege symptomen van toxiciteit.
Bijzondere voorzorg is geboden wanneer Lioresal gecombineerd wordt met geneesmiddelen of andere medische producten die een belangrijke impact kunnen hebben op de nierfunctie. De nierfunctie moet van dichtbij opgevolgd worden en de dagelijkse dosis Lioresal moet naargelang aangepast worden om toxiciteit van baclofen te vermijden.
Naast het stoppen van de behandeling, kan niet geplande hemodialyse overwogen worden als alternatieve behandeling van patiënten met een zware baclofentoxiciteit. Hemodialyse verwijdert baclofen effectief uit het lichaam, verlicht de klinische symptomen van overdosering en verkort de tijd van herstel bij deze patiënten.

Urinewegaandoeningen
Onder Lioresaltherapie kunnen neurogene stoornissen met invloed op de blaaslediging verbeteren. Daarentegen kan bij patiënten met voorafbestaande sfincterhypertonie acute urineretentie optreden. Daarom dient Lioresal in zulke gevallen met voorzichtigheid aangewend te worden.

Laboresultaten
Daar in zeldzame gevallen melding werd gemaakt van een verhoging van het gehalte aan aspartaataminotransferase, alkalische fosfatasen in bloed en bloedglucose, dienen er tijdens een behandeling met Lioresal op regelmatige tijdstippen aangepaste laboratoriumtests te worden uitgevoerd bij patiënten met leveraandoeningen of diabetes mellitus, ten einde na te gaan of dit geneesmiddel in deze onderliggende aandoeningen geen veranderingen heeft veroorzaakt.

Hulpstoffen
Lioresal-tabletten bevatten tarwezetmeel. Dit middel bevat slechts een zeer kleine hoeveelheid gluten (uit tarwezetmeel) en zal zeer waarschijnlijk geen klachten veroorzaken als u coeliakie heeft. Als u allergisch bent voor tarwe (anders dan coeliakie) dient u dit middel niet te gebruiken.

Abrupte onderbreking
Bij abrupte onderbreking van een - in het bijzonder langdurige - behandeling met Lioresal wordt melding gemaakt van angst, mentale confusie, delirium, hallucinaties, psychotische stoornissen, manie of paranoïa, convulsies (status epilepticus), dyskinesie, tachycardie, hyperthermie, rabdomyolyse en ook als rebound-fenomeen een voorbijgaande verergering van de spasticiteit en hypertonie.
Ontwenningsverschijnselen, waaronder postnatale convulsies bij neonaten werden gerapporteerd na intra-uteriene blootstelling aan Lioresal via orale weg.
Hoewel er geen gecontroleerde klinische studies zijn in deze populatie, beschrijven casusrapporten de toediening van Lioresal aan neonaten en het vervolgens langzaam afbouwen van de dosis om te helpen de ontwenningsverschijnselen onder controle te krijgen en te voorkomen (zie rubriek 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding).
Voor de intrathecale formulering van Lioresal werd gemeld dat de klinische tekenen na onderbreking van de behandeling kunnen lijken op autonome dysreflexie, maligne hyperthermie, maligne neurolepticasyndroom of andere stoornissen die gepaard gaan met een hypermetabole toestand of uitgebreide rabdomyolyse.
Behalve in dringende gevallen gerelateerd met een overdosering of bij het optreden van ernstige bijwerkingen, zal men de behandeling steeds geleidelijk stopzetten, bij middel van een graduele vermindering van de dosis over een periode van 1 tot 2 weken.

Pediatrische patiënten
Er zijn zeer beperkte klinische gegevens aangaande het gebruik van Lioresal bij kinderen onder de leeftijd van 1 jaar. Gebruik bij deze patiëntenpopulatie moet gebaseerd zijn op de inschatting van de arts van de individuele baten en risico's van de behandeling.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Te overwegen geobserveerde interacties

Geneesmiddelen die depressie van het centraal zenuwstelsel veroorzaken
Verhoogde sedatie is mogelijk indien Lioresal wordt ingenomen in combinatie met andere geneesmiddelen waardoor depressie van het centraal zenuwstelsel wordt veroorzaakt, met inbegrip van andere spierverslappers (zoals tizanidine), met synthetische narcotica of met alcohol (zie ook rubriek 4.7). Er is ook een verhoogd risico op ademhalingsdepressie. Bovendien werd hypotensie gemeld bij gelijktijdig gebruik van morfine en intrathecale baclofen. Het is belangrijk de ademhalings- en cardiovasculaire functies zorgvuldig op te volgen, vooral bij een cardiopulmonale aandoening en een zwakte van de ademhalingsspieren.

Antidepressiva
Tricyclische antidepressiva kunnen het effect van Lioresal versterken; dit resulteert in een uitgesproken musculaire hypotonie.

Lithium
Gelijktijdig gebruik van orale Lioresal en lithium resulteerde in verergerde hyperkinetische symptomen. Voorzichtigheid moet dus aan de dag worden gelegd wanneer Lioresal gelijktijdig met lithium wordt gebruikt.

Antihypertensiva en andere geneesmiddelen die de bloeddruk verlagen
Aangezien gelijktijdige behandeling met Lioresal en geneesmiddelen die de bloeddruk verlagen waarschijnlijk een bloeddrukval zou versterken, moet de dosis van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen zo nodig aangepast worden.
Levodopa/Dopa Decarboxylase (DDC) remmer (carbidopa)
Bij Parkinsonpatiënten onder behandeling met een combinatie van levodopa (alleen of in combinatie met DDC-remmer, carbidopa) en Lioresal werd melding gemaakt van mentale confusie, hallucinaties, hoofdpijn, nausea en agitatie. Verergering van de symptomen van parkinsonisme werd ook gemeld. Daarom moet voorzichtigheid aan de dag worden gelegd tijdens gelijktijdige toediening van Lioresal en levodopa/carbidopa.

Middelen die de nierfunctie verminderen
Geneesmiddelen of medische producten die een belangrijke impact kunnen hebben op de nierfunctie, kunnen de baclofen excretie verminderen wat kan leiden tot toxische effecten (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van baclofen op de menselijke vruchtbaarheid. Baclofen bracht geen schade toe aan de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten, bij dosisniveaus die voor hen niet giftig waren.

Zwangerschap
Er zijn geen of slechts beperkte gegevens over het gebruik van baclofen bij zwangere vrouwen. Studies in dieren hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Gegevens in dieren hebben aangetoond dat baclofen door de placentabarrière gaat. Lioresal mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij de mogelijke voordelen het halen op de eventuele risico's voor de foetus.

<u>Foetale/neonatale bijwerkingen</u>
Ontwenningsverschijnselen, waaronder postnatale convulsies bij neonaten, zijn gemeld na intra-

uteriene blootstelling aan orale Lioresal (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Borstvoeding
Oraal therapeutisch toegediende Lioresal-doses gaan over in de moedermelk maar in zodanig kleine hoeveelheden dat de zuigeling waarschijnlijk geen enkele bijwerking zal ondervinden.

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

Lioresal kan bijwerkingen zoals duizeligheid, sedatie, slaperigheid en visuele beperking veroorzaken (zie rubriek 4.8), die de reactiesnelheid van de patiënt negatief kunnen beïnvloeden. Daarom mogen patiënten die deze bijwerkingen ondervinden, geen voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen (zie tabel) zijn ingedeeld in systeem-/orgaanklassen volgens MedDRA. Bijwerkingen zijn gerangschikt op frequentie, de meest frequente eerst, volgens de volgende conventie: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1000, < 1/100), zelden (≥ 1/10000, < 1/1000), zeer zelden (< 1/10000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Bijwerkingen zijn binnen elke frequentiegroep gerangschikt naar afnemende ernst.

Bijwerkingen treden meestal op bij de aanvang der behandeling (bv. sedatie, slaperigheid), wanneer de dagdosis te snel wordt opgedreven of bij toediening van hoge doses. De bijwerkingen zijn meestal van voorbijgaande aard en kunnen verminderen of verdwijnen door de dosis te verlagen, zij zijn zelden ernstig genoeg om een stopzetten van de medicatie noodzakelijk te maken. Bij patiënten met een psychiatrische anamnese of met cerebrovasculaire aandoeningen (bv. cerebrovasculair accident), alsook bij bejaarde patiënten, kunnen bijwerkingen ernstiger zijn.
Verlaging van de convulsiedrempel en convulsieve aanvallen zijn mogelijk, vooral bij patiënten met epilepsie.
Sommige patiënten vertonen, als paradoxale reactie op Lioresal, een verhoogde spierspasticiteit.
Het is ook mogelijk dat er een te sterke daling van de spiertonus optreedt. Dit kan meestal verholpen worden door een herverdeling van de dagdosis (bv. de doses tijdens de dag verlagen en eventueel de avonddosis verhogen).
Het is geweten dat een groot aantal van de gemelde bijwerkingen te wijten is aan onderliggende pathologieën die met dit geneesmiddel behandeld worden.

Immuunsysteemaandoeningen		
	Niet bekend:	Overgevoeligheid
Psychische stoornissen		
	Vaak:	Mentale confusie, hallucinaties, depressietoestanden, slapeloosheid, euforie, nachtmerries.
Zenuwstelselaandoeningen		
	Zeer vaak:	Sedatie, slaperigheid.
	Vaak:	Ataxie, tremor, hoofdpijn, nystagmus.
	Zelden:	Paresthesieën, dysarthrie, dysgeusie.
	Niet bekend:	Slaapapneusyndroom*, encefalopathie
Oogaandoeningen		
	Vaak:	Visuele beperking, accomodatiestoornissen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		
	Vaak:	Vertigo
Hartaandoeningen		
	Niet bekend:	Bradycardie.

Bloedvataandoeningen		
	Vaak:	Hypotensie.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
	Vaak:	Ademhalingsdepressie.
Maagdarmstelselaandoeningen		
	Zeer vaak:	Nausea.
	Vaak:	Gastro-intestinale stoornissen, obstipatie, diarree, kokhalzen, braken, monddroogte.
	Zelden:	Abdominale pijn.
Lever- en galaandoeningen		
	Zelden:	Abnormale leverfunctie.
Huid- en onderhuidaandoeningen		
	Vaak:	Huiduitslag, hyperhidrose.
	Niet bekend:	Urticaria, alopecia.
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		
	Vaak:	Spierzwakte, myalgie.
Nier- en urinewegaandoeningen		
	Vaak:	Pollakisurie, enuresis, dysurie.
	Zelden:	Urineretentie.
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		
	Zelden:	Erectiestoornissen.
	Niet bekend:	Seksuele disfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
	Vaak:	Vermoeidheid.
	Zeer zelden:	Hypothermie.
	Niet bekend:	Ontwenningsverschijnselen** (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) , zwelling van het gezicht en perifeer oedeem.
Onderzoeken		
	Vaak:	Verminderde cardiale output.
	Niet bekend:	Verhoogde bloedsuikerspiegel.

* Gevallen van centraal slaapapneusyndroom werden waargenomen bij gebruik van hoge doses (≥ 100 mg) bij patiënten die alcoholafhankelijk zijn.
** Ontwenningsverschijnselen, waaronder postnatale convulsies, zijn ook gemeld na intra-uteriene blootstelling aan Lioresal.

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 www.fagg.be Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen
Voornamelijk symptomen van depressie van het centraal zenuwstelsel of encefalopathie: somnolentie, bewustzijnsvermindering, ademhalingsdepressie, coma.
De volgende symptomen kunnen zich ook voordoen: mentale confusie, hallucinaties, excitatie,

convulsies, abnormaal elektro-encefalogram (“burst suppression” patroon en trifasische golven, gegeneraliseerde vertraging van EEG), accommodatiestoornissen, verzwakte pupilreflex, veralgemeende musculaire hypotonie, myoclonus, hyporeflexie of areflexie, convulsies, perifere vasodilatatie, hypotensie of hypertensie, bradycardie, tachycardie of cardiale aritmie; hypothermie, nausea, braken, diarree, speekselhypersecretie; verhoogde LDH, SGOT en alkalische fosfatasen, rabdomyolyse, tinnitus.
De toestand van de zieke kan verergeren indien deze tegelijkertijd andere substanties of geneesmiddelen innam die inwerken op het centraal zenuwstelsel (bv. alcohol, diazepam, tricyclische antidepressiva).

Behandeling
Een specifiek antidotum is niet gekend.
Ondersteunende maatregelen en symptomatische behandeling zijn aangewezen voor complicaties zoals hypotensie, hypertensie, convulsies, gastro-intestinale stoornissen, ademhalingsdepressie en cardiovasculaire depressie.
Na ingestie van een potentieel toxische hoeveelheid moet men actieve kool in beschouwing nemen, vooral wanneer de ingestie pas plaatsvond. Evacuatie van het geneesmiddel uit de maag (bv. maagspoeling) kan in specifieke gevallen overwogen worden, vooral kort (60 minuten) na ingestie van een potentieel levensbedreigende overdosis. Comateuze patiënten en patiënten met convulsies moeten vóór de evacuatie van het geneesmiddel geïntubeerd worden.
Daar het geneesmiddel vooral renaal wordt uitgescheiden, moeten grote hoeveelheden vocht worden toegediend, indien mogelijk samen met een diureticum. De hemodialyse (soms ongepland) kan van een zeker belang zijn in geval van ernstige intoxicatie geassocieerd met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4). In geval van convulsies, i.v. diazepam met de nodige voorzorgen toedienen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Spasmolyticum met spinaal aangrijpingspunt, ATC-code: M03B X01.

Lioresal is een spasmolyticum met spinaal aangrijpingspunt. De chemische structuur van baclofen is analoog met deze van het gamma-aminoboterzuur (GABA) dat een neurotransmitter remmer is.
Baclofen onderdrukt de monosynaptische en de polysynaptische reflextransmissie op niveau van het ruggenmerg door stimulering van de GABA ß-receptoren; hierdoor wordt de vrijstelling van de stimulerende aminozuren zoals glutamaat en aspartaat geïnhibeerd.
Baclofen oefent geen invloed uit op de neuro-musculaire prikkeloverdracht. Het werkt antinociceptief.
Bij neurologische aandoeningen die gepaard gaan met spasmen van de dwarsgestreepte musculatuur, komen de eigenschappen van baclofen niet alleen tot uiting door een werking op de reflexe spiercontracties, doch eveneens door een uitgesproken intensiteitsvermindering van pijnlijke spasmen, automatismen en clonus.
Baclofen stimuleert de secretie van maagzuur.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Baclofen wordt snel en volledig uit de gastro-intestinale tractus geresorbeerd.
Bij toediening per os van een enkele dosis van 10, 20 en 30 mg, worden na 0,5 tot 1,5 uur maximale plasmaspiegels geregistreerd van respectievelijk 180, 340 en 650 nanogram/ml. De hiermee overeenstemmende oppervlakten onder de concentratiecurven in het serum zijn

evenredig met de dosis.
Het distributievolume van baclofen bedraagt 0,7 l/kg en het percentage van binding aan plasmaproteïnen bedraagt ongeveer 30% en is constant in het concentratiebereik van 10 nanogram/ml tot 300 microgram/ml.
In het cerebrospinaal vocht bereikt baclofen spiegels die ongeveer 8,5 maal lager zijn dan deze in het plasma.
De plasma eliminatie-halfwaardetijd van baclofen bedraagt 3 tot 4 uur. Baclofen wordt grotendeels onveranderd uitgescheiden. Binnen de 72 uur wordt ongeveer 75% van de toegediende dosis via de nieren uitgescheiden, waarvan slechts 5% onder de vorm van metabolieten. Het overige van de toegediende dosis wordt uitgescheiden in de faeces, met eveneens 5% onder de vorm van metabolieten.
Het voornaamste metaboliet is het ß-(p-chlorofenyl)-γ-hydroxyboterzuur, dat farmacologisch inactief is.

Speciale populaties
Oudere patiënten (65 jaar of ouder)
De farmacokinetiek van baclofen bij oudere patiënten is bijna hetzelfde als bij patiënten jonger dan 65 jaar. Na een enkele orale dosis hebben oudere patiënten een tragere eliminatie maar een vergelijkbare systemische blootstelling van baclofen vergeleken met volwassenen jonger dan 65 jaar. Extrapolatie van deze resultaten voor behandeling met meerdere dosissen suggereert geen significant farmacokinetisch verschil tussen patiënten jonger dan 65 jaar en oudere patiënten.

Pediatrische patiënten
Na orale toediening van 2,5 mg Lioresal tablet bij kinderen (2 tot 12 jaar), werden Cmax van 62,8±28,7 nanogram/ml en Tmax in het bereik van 0,95-2 u gemeld. Gemiddelde plasmaklaring (Cl) van 315,9 ml/u/kg; volume van distributie (Vd) van 2,58 l/kg en halfwaardetijd (T1/2) van 5,10 u werden gemeld.

Afgenomen leverfunctie
Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij patiënten met afgenomen leverfunctie na toediening van Lioresal. Aangezien de lever echter geen belangrijke rol speelt in de dispositie van baclofen, is het onwaarschijnlijk dat de farmacokinetiek van baclofen zou worden gewijzigd tot een klinisch significant niveau bij patiënten met afgenomen leverfunctie.

Verminderde nierfunctie
Er is geen gecontroleerde klinische farmacokinetische studie beschikbaar bij patiënten met verminderde nierfunctie na toediening van Lioresal. De eliminatie van baclofen in urine is grotendeels ongewijzigd. Schaarse plasmaconcentratiegegevens alleen verzameld bij vrouwelijke patiënten onder chronische hemodialyse of gecompenseerd nierfalen duiden op aanzienlijk verminderde klaring en verhoogde halfwaardetijd van baclofen bij deze patiënten. Aanpassing van de dosis baclofen op basis van de systemische niveaus moet worden overwogen bij patiënten met verminderde nierfunctie en onmiddellijke hemodialyse is een effectieve manier om overmatige baclofen in systemische circulatie te stoppen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij ratten had baclofen per os geen bijwerkingen op de vruchtbaarheid of de postnatale ontwikkeling bij toediening van doses die niet toxisch waren voor de moederdieren. Baclofen is niet teratogeen bij muizen, ratten en konijnen bij toediening van doses van **0,34 tot 1,35** keer de maximale dosering die wordt aanbevolen bij volwassenen (uitgedrukt in mg/m²). Lioresal per os verhoogde de incidentie van omfalokèle (buikhernia) bij foetussen van ratten waarvan de moeder ongeveer **1,3**-maal de maximale orale dosering voor volwassenen in mg/m² kregen. Die afwijking werd niet gezien bij muizen en konijnen. Bij ratten en konijnen vertraagde Lioresal per os de groei van de foetussen (ossificatie van beenderen) bij toediening van doses die ook toxisch waren voor de moederdieren.

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.

Mutageniciteit en carcinogeniciteit
Baclofen was negatief voor wat betreft mutageen en genotoxisch potentieel bij testen in bacteriën, zoogdiercellen, gist en Chinese hamsters. Dit bewijs geeft aan dat baclofen onwaarschijnlijk een mutageen potentieel heeft.

Baclofen had geen carcinogeen potentieel in een studie van 2 jaar bij ratten. Bij wijfjesratten werd een ogenschijnlijk dosisgebonden stijging van de incidentie van ovariumcysten en van vergrote en/of hemorragische bijnieren waargenomen. **De klinische relevantie van die bevindingen is niet bekend.**

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Colloïdaal silicium, microkristallijne cellulose, tarwezetmeel, polyvidon, magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Lioresal 10 mg tabletten: 3 jaar.
Lioresal 20 mg tabletten: 4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Lioresal 10 mg: Alu/PVC blisterverpakkingen met 50 tabletten.
Lioresal 25 mg: Alu/PVC blisterverpakkingen met 50 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Novartis Pharma NV
Koutervelstraat 2
B-1831 Diegem (Machelen)

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

Lioresal 10 mg tabletten: BE051021
Lioresal 25 mg tabletten: BE051012

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 November 1972
Datum van laatste verlenging: 19 September 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2026

Goedkeuringsdatum FAGG: 06/2026