

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Leodizcol 1 mg/ml, drank

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke ml drank bevat 1 mg baclofen.

### Hulpstoffen met bekend effect

Elke ml van dit geneesmiddel bevat 362,68 mg sorbitol (E 420), 1,36 mg methylparahydroxybenzoaat (E 218), 0,11 mg propylparahydroxybenzoaat (E 216), 1,05 mg propyleenglycol en 0,77 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Drank.

Heldere, geelachtige oplossing met frambozengeur en -smaak.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### Volwassenen

Leodizcol is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de symptomatische behandeling van spierspasmen van spinale of cerebrale oorsprong, waaronder de behandeling van spasticiteit bij multiple sclerose, spinale laesies en andere hersenaandoeningen met een vasculaire, neoplastische, degeneratieve of onbekende etiologie, en spierspasmen die optreden als gevolg van traumatisch hersen- of ruggenmergletsel.

#### Pediatrische patiënten

Leodizcol is geïndiceerd voor gebruik bij patiënten van 0 tot < 18 jaar voor de symptomatische behandeling van spierspasmen van spinale of cerebrale oorsprong, waaronder de behandeling van spasticiteit bij hersenverlamming, multiple sclerose, spinale laesies en andere hersenaandoeningen met een vasculaire, neoplastische, degeneratieve of onbekende etiologie, en spierspasmen die optreden als gevolg van traumatisch hersen- of ruggenmergletsel.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

De dosis baclofen moet altijd langzaam worden verhoogd. Stopzetting van de behandeling dient altijd geleidelijk te gebeuren door de dosering successievelijk te verlagen over een periode van ongeveer 1 tot 2 weken, behalve in noodgevallen die gerelateerd zijn aan overdosering, of in het geval van ernstige bijwerkingen, waarbij onmiddellijke stopzetting noodzakelijk is (zie rubriek 4.4). Indien na een verlaging van de dosis of bij stopzetting van de behandeling onverdraagbare symptomen optreden, dan kan hervatting van de vorige voorgeschreven dosis worden overwogen.

Baclofen wordt individueel gedoseerd tot een optimale vermindering van de spasticiteit is bereikt, zonder dat dit interfereert met de nog aanwezige mobiliteit en houdingsbalans.

Om excessieve zwakte en vallen te vermijden, dient baclofen 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 bloedcirculatie te ondersteunen.

Als 6-8 weken na het bereiken van de maximale dosis geen positieve effecten zijn waargenomen, moet worden afgewogen of de behandeling met baclofen moet worden voortgezet.

#### *Volwassenen*

Behandeling dient met een dosering van 15 mg per dag te worden gestart, bij voorkeur verdeeld over 2 tot 4 doses. De doses moeten voorzichtig worden getitreerd door te verhogen met 15 mg/dag met een interval van 3 dagen tot de vereiste dagelijkse dosering is bereikt. Bij bepaalde mensen die gevoelig zijn voor geneesmiddelen, kan het raadzaam zijn om met een lagere dagelijkse dosering te beginnen (5 tot 10 mg) en deze dosering meer geleidelijk te verhogen. De optimale dosering varieert over het algemeen van 30 tot 80 mg per dag. Dagelijkse doseringen van 100 tot 120 mg kunnen worden gegeven aan in het ziekenhuis opgenomen patiënten onder bewaking.

Tijdens revalidatie voor neurologische spasticiteit is een dagelijkse dosering van 30-40 mg over het algemeen voldoende.

#### *Verminderde nierfunctie*

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie, of bij patiënten die chronisch hemodialyse ondergaan, moet een bijzonder lage dosering baclofen gekozen worden van circa 5 mg per dag. Indien verhogen van de dosis noodzakelijk blijkt, dient dit zeer voorzichtig te gebeuren in verband met mogelijke accumulatie. In deze situatie zijn tekenen en symptomen van overdosering gerapporteerd bij doseringen boven 5 mg per dag (zie rubriek 4.9).

Baclofen dient door patiënten met terminaal nierfalen alleen te worden ingenomen wanneer de voordelen opwegen tegen de risico's. Deze patiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden voor een snelle diagnose van vroege tekenen en/of symptomen van toxiciteit (bijv. somnolentie, lethargie) (zie rubriek 4.4 en 4.9).

#### *Ouderen en patiënten met spasmen van cerebrale oorsprong*

Omdat de kans op bijwerkingen bij oudere patiënten of patiënten met spasmen van cerebrale oorsprong groter is, is in die gevallen een zeer voorzichtige dosering en een goed toezicht aan te bevelen.

#### *Verminderde leverfunctie*

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met een verminderde leverfunctie die met baclofen behandeld werden. De lever speelt geen significante rol in het metabolisme van baclofen na orale toediening (zie rubriek 5.2). Baclofen kan echter de leverenzymen doen stijgen. Daarom dient baclofen aan patiënten met een verminderde leverfunctie met voorzichtigheid te worden voorgeschreven.

#### *Pediatrische patiënten (0 tot < 18 jaar)*

Behandeling moet doorgaans gestart worden met een zeer lage dosering (overeenkomend met ongeveer 0,3 mg/kg per dag), in 2-4 doses (bij voorkeur in 4 gelijke doses). De dosering dient voorzichtig te worden verhoogd met intervallen van ongeveer 1-2 weken, totdat de dosering voldoende is voor de individuele behoeften van het kind.

De gebruikelijke dagelijkse dosering voor de onderhoudsbehandeling varieert van 0,75 tot 2 mg/kg lichaamsgewicht. De totale dagelijkse dosering bij kinderen onder de 8 jaar dient een maximum van 40 mg/dag niet te overschrijden. Bij kinderen van 8 jaar en ouder kan een maximale dagelijkse dosering van 60 mg/dag worden gegeven.

## Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Leodizcol dient tijdens de maaltijden oraal met wat vloeistof te worden ingenomen.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Leodizcol dient uitsluitend te worden toegediend indien het verwachte voordeel opweegt tegen het mogelijke risico. Patiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden op vroege tekenen en/of symptomen van toxiciteit (bijv. somnolentie, lethargie), in het bijzonder patiënten met ernstige multi-deficiënties, cerebrovasculaire accidenten en terminaal nierfalen.

### Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen

Porfyrie, voorgeschiedenis van alcoholisme, hypertensie, psychotische stoornissen, schizofrenie, depressieve of manische stoornissen, verwardheidstoestanden of de ziekte van Parkinson kunnen worden verergerd door behandeling met baclofen. Patiënten die aan deze aandoeningen lijden, dienen daarom met voorzichtigheid te worden behandeld en onder nauwlettend toezicht te worden gehouden. Bij patiënten die met baclofen zijn behandeld, zijn zelfdoding en daarmee verband houdende voorvallen gemeld. In de meeste gevallen hadden de patiënten bijkomende risicofactoren in verband met een verhoogd risico op zelfdoding, waaronder alcoholmisbruik, depressie en/of een voorgeschiedenis van eerdere pogingen tot zelfdoding. Patiënten met bijkomende risicofactoren voor zelfdoding 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, suïcidale gedachten, of ongewone gedragsveranderingen en om onmiddellijk een arts te raadplegen als deze symptomen optreden.

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

### Epilepsie

Bij epilepsiepatiënten kan de convulsiedrempel verlaagd zijn en is een toename in aanvallen gemeld bij abrupt staken en bij overdosering van baclofen. Geadviseerd wordt epilepsiepatiënten zorgvuldig te controleren.

### Hyperaciditeit

Voorzichtigheid is geboden wanneer baclofen wordt toegediend bij patiënten met een maag- of duodenumulcus (of met deze aandoeningen in de anamnese). Baclofen stimuleert de maagzuursecretie bij de mens en kan significante hyperaciditeit veroorzaken.

### Cerebrovasculaire aandoeningen

Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten die lijden aan cerebrovasculaire aandoeningen, aangezien baclofen hypotensie kan veroorzaken. Dit kan leiden tot een verminderde perfusiedruk in de hersenen met onvoldoende cerebrale bloedstroom.

Voorzichtigheid is ook geboden bij het gebruik van baclofen bij patiënten die al antihypertensieve therapie krijgen (zie rubriek 4.5).

### Respiratoire insufficiëntie

Voorzichtigheid is ook geboden bij respiratoire insufficiëntie, aangezien ademhalingsdepressie kan optreden (zie ook rubriek 4.8).

Het risico op ademhalingsdepressie wanneer baclofen gelijktijdig wordt ingenomen met andere geneesmiddelen die CZS-depressie veroorzaken, is verhoogd (zie rubriek 4.5). Zorgvuldige controle

van de ademhalings- en cardiovasculaire functies is essentieel, in het bijzonder bij patiënten met een cardiopulmonale aandoening en zwakte van de ademhalingsspieren.

#### Verminderde leverfunctie

Aangezien in zeldzame gevallen een verslechtering van de leverfunctietests (toename van ASAT en alkalische fosfatase) gezien is, dient men ook bedacht te zijn op een verminderde leverfunctie.

#### Ouderen en patiënten met spasmen van cerebrale oorsprong

Omdat de kans op bijwerkingen bij oudere patiënten of patiënten met spasmen van cerebrale oorsprong groter is, is in die gevallen een zeer voorzichtige dosering en een goed toezicht aan te bevelen (zie ook rubriek 4.2).

#### Pediatrische patiënten

Klinische gegevens over het gebruik van baclofen bij kinderen jonger dan 1 jaar zijn zeer beperkt. Gebruik bij deze patiëntenpopulatie dient te geschieden op basis van de afweging van de voordelen en risico's van de behandeling voor de individuele patiënt.

#### Verminderde nierfunctie

Aangezien baclofen grotendeels onveranderd door de nieren wordt uitgescheiden (zie ook rubriek 5.2), dient baclofen met voorzichtigheid te worden gebruikt door patiënten met een verminderde nierfunctie en door patiënten met terminaal nierfalen alleen te worden ingenomen wanneer de voordelen opwegen tegen de risico's (zie rubriek 4.2). Neurologische tekenen en symptomen van overdosering, waaronder klinische manifestaties van toxische encefalopathie (bijv. verwardheid, desoriëntatie, somnolentie en een verlaagd bewustzijnsniveau), werden waargenomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie die orale baclofen innemen in een dosering van meer dan 5 mg per dag en in een dosering van 5 mg per dag bij patiënten met terminaal nierfalen die worden behandeld met chronische hemodialyse. Patiënten met een verminderde nierfunctie moeten nauwlettend worden gecontroleerd voor een snelle diagnose van vroege symptomen van toxiciteit (zie rubriek 4.9).

Bijzondere voorzichtigheid is geboden indien baclofen gelijktijdig wordt gebruikt met een geneesmiddel dat de nierfunctie aanzienlijk beïnvloedt. De nierfunctie dient zorgvuldig te worden gecontroleerd en de dagelijkse dosering baclofen dient overeenkomstig te worden aangepast om baclofenvergiftiging te voorkomen.

Naast staken van de behandeling, kan acute hemodialyse overwogen worden als behandelingsalternatief bij patiënten met een ernstige baclofenvergiftiging. Hemodialyse verwijdt baclofen effectief uit het lichaam, verlicht de klinische symptomen en verkort de herstelperiode van deze patiënten.

#### Urinewegaandoeningen

Bij patiënten met een reeds vóór de behandeling bestaande verhoogde sfinctertonus kan acute retentie van urine ontstaan; het geneesmiddel dient daarom met voorzichtigheid te worden toegepast in deze gevallen.

#### Laboratoriumtesten

Aangezien baclofen mogelijk aanleiding kan geven tot verhoogde ASAT-, alkalische fosfatase- en glucosewaarden, dienen deze parameters gecontroleerd te worden bij patiënten met leverziekten of diabetes mellitus.

#### Abrupt staken

Bij abrupt staken van een (langdurige) therapie met baclofen zijn de volgende verschijnselen waargenomen: angst en verwardheid, hallucinaties, psychosen, manische of paranoïde toestand, convulsies (status epilepticus), dyskinesie, tachycardie, hyperthermie, rabdomyolyse en, als reboundeffect, tijdelijk versterkte spasticiteit.

Na intra-uteriene blootstelling aan baclofen zijn postnatale convulsies gerapporteerd. Toediening van baclofen aan neonaten die ontwenningssymptomen vertonen bij progressieve dosisverlaging, kan

helpen de ontwenningssymptomen onder controle te krijgen (zie rubriek 4.6). Deze aanbeveling voor gebruik bij neonaten is gebaseerd op een beperkt aantal casussen in de literatuur.

Behalve als er ernstige bijwerkingen optreden, moet de behandeling met baclofen altijd geleidelijk worden beëindigd door de dosering successievelijk over een periode van ongeveer 1-2 weken te verlagen.

#### Neuroleptisch maligne syndroom en rabdomyolyse

Bij hoge koorts moet de mogelijkheid van neuroleptisch maligne syndroom overwogen worden. Centraal bij dit syndroom staan: hyperthermie, extreme spierrigiditeit en instabiliteit van het autonoom zenuwstelsel. Verder kunnen zich voordoen: verhoging van de serumcreatininefosfokinasewaarden en leukocytose, tachypneu, veranderd bewustzijn en profuus zweten. Rabdomyolyse en een daarmee samenhangende verminderde nierfunctie zijn meestal levensbedreigend. Behalve algemeen ondersteunende maatregelen (externe afkoeling en rehydratie) worden vaak eerst anticholinergica en benzodiazepinen gegeven. In ernstige gevallen zijn deze farmaca onvoldoende effectief en dienen dantroleen en/of dopamineagonisten te worden gegeven. Bij niet aanslaan van deze therapie of in een uiterst levensbedreigende situatie kan convulsiotherapie levensreddend zijn.

#### 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.

#### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 362,68 mg sorbitol per ml. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen/toegediend krijgen. Sorbitol kan maag-darmklachten veroorzaken en een licht laxerende werking hebben.

Dit geneesmiddel bevat methylparahydroxybenzoesaat en propylparahydroxybenzoesaat die een allergische reactie kunnen veroorzaken (wellicht vertraagd).

Dit geneesmiddel bevat 1,05 mg propyleenglycol per ml. Gelijktijdige toediening met een substraat voor alcoholdehydrogenase zoals ethanol kan bij neonaten ernstige bijwerkingen veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. Wanneer de dosis hoger dan 30 ml is, kan het niet worden beschouwd als 'natriumvrij' en dient hiermee rekening te worden gehouden door patiënten op een natriumarm dieet. Bij de maximale dagelijkse dosis (120 ml) bevat dit geneesmiddel 92,6 mg natrium, overeenkomend met 4,6% van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Levodopa/dopa decarboxylase (DDC)-remmer (carbidopa)

Bij patiënten met de ziekte van Parkinson die worden behandeld met baclofen en levodopa (alleen of in combinatie met DDC-remmer carbidopa), is het optreden van mentale verwardheid, hallucinaties, nausea en agitatie gerapporteerd. Daarnaast is ook verslechtering van de symptomen van de ziekte van Parkinson gemeld. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van baclofen en levodopa/carbidopa.

#### Geneesmiddelen die depressie van het centraal zenuwstelsel (CZS) veroorzaken

Een versterkte sedatie kan optreden wanneer baclofen gelijktijdig wordt ingenomen met andere geneesmiddelen die CZS-depressie veroorzaken, waaronder andere spierverslappers (zoals tizanidine), met synthetische opiaten of met alcohol (zie rubriek 4.7).

Tijdens de behandeling dient gelijktijdige inname van alcohol te worden vermeden.

Ook de kans op ademhalingsdepressie wordt verhoogd. Daarnaast is hypotensie gemeld bij gelijktijdig gebruik van morfine en intrathecaal baclofen. Zorgvuldige controle van de ademhalings- en cardiovasculaire functies is essentieel, in het bijzonder bij patiënten met een cardiopulmonale aandoening en zwakte van de ademhalingsspieren.

Anesthetica kunnen de effecten van baclofen op het CZS versterken en ongewenste effecten veroorzaken, zoals krampen.

#### Antidepressiva

Bij een gelijktijdige behandeling met tricyclische antidepressiva kan het effect van baclofen versterkt worden, wat leidt tot uitgesproken musculaire hypotonie.

#### Lithium

Gelijktijdig gebruik van orale baclofen en lithium resulteerde in verergerde hyperkinetische symptomen. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer baclofen gelijktijdig met lithium wordt gebruikt.

#### Antihypertensiva

Omdat er tijdens een gelijktijdige behandeling met baclofen en antihypertensiva of andere hypotensieve middelen een versterkte bloeddrukdaling te verwachten is, dient de dosering van de antihypertensiva of hypotensiva dienovereenkomstig te worden aangepast.

#### Middelen die de nierfunctie verminderen

Geneesmiddelen die een aanzienlijke invloed kunnen hebben op de nierfunctie, kunnen de uitscheiding van baclofen verminderen met toxische effecten tot gevolg (zie rubriek 4.4).

#### Selectieve serotonineheropnameremmers

Gelijktijdig gebruik met baclofen verhoogt het risico op bijwerkingen, zoals duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd en syncope.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

De klinische gegevens zijn beperkt, maar er zijn misvormingen gemeld na *in utero* blootstelling aan baclofen. Deze misvormingen kwamen overeen met de misvormingen die werden gerapporteerd in dieronderzoek (CZS, skeletafwijkingen en omfalokèle).

Bij neonaten zijn na intra-uteriene blootstelling aan orale baclofen geneesmiddelontwenningreacties, waaronder postnatale convulsies, gerapporteerd (zie rubriek 4.4). Deze reacties kunnen enkele dagen na de geboorte vertraagd optreden.

In het geval van blootstelling tijdens de zwangerschap, is antenatale controle noodzakelijk, in het bijzonder in verband met de bovengenoemde misvormingen. In het geval van blootstelling aan het einde van de zwangerschap dient controle en neonatale zorg te worden ingevoerd.

#### Borstvoeding

Bij moeders die orale baclofen in therapeutische doses innemen, komt de werkzame stof in de moedermelk terecht, maar in hoeveelheden die zo klein zijn dat er geen ongewenste effecten bij de zuigeling worden verwacht.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van baclofen op de vruchtbaarheid bij de mens. Orale baclofen veroorzaakte geen ongunstige effecten op de vruchtbaarheid bij mannetjes of vrouwtjes bij doses beneden de maternale toxiciteit bij ratten.

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

Leodizcol kan gepaard gaan met bijwerkingen zoals duizeligheid, sedatie, somnolentie en visuele stoornissen (zie rubriek 4.8), waardoor het reactievermogen van de patiënt kan verminderen. Patiënten die dergelijke symptomen ervaren, dienen geadviseerd te worden geen voertuig te besturen of machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen treden vooral aan het begin van de behandeling op (bijv. sedatie, somnolentie), als de dosis te snel wordt verhoogd, of als hoge doses worden gebruikt. Ze zijn vaak van voorbijgaande aard en kunnen worden afgezwakt of gestopt door de dosering te verlagen; ze zijn zelden ernstig genoeg om stopzetting van de medicatie noodzakelijk te maken. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychiatrische aandoeningen of met cerebrovasculaire aandoeningen (bijv. beroerte), evenals bij oudere patiënten, kunnen bijwerkingen een ernstigere vorm aannemen.

Verlaging van de convulsiedrempel en convulsies kunnen voorkomen, vooral bij epileptische patiënten. Bepaalde patiënten hebben verhoogde spierspasticiteit als paradoxaal reactie op de medicatie vertoond. Van veel van de gerapporteerde bijwerkingen is bekend dat ze optreden in samenhang met de onderliggende aandoeningen die worden behandeld.

De bijwerkingen (tabel 1) zijn in volgorde van frequentie gerangschikt, de meest voorkomende bijwerkingen eerst, waarbij gebruik wordt gemaakt van de volgende conventie: 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).

| <b>Tabel 1</b>                              |                   |                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Orgaanklasse</b>                         | <b>Frequentie</b> | <b>Bijwerking</b>                                                                                                                                                      |
| Psychische stoornissen                      | Vaak              | Verwardheidstoestand, insomnie                                                                                                                                         |
|                                             | Soms              | Nachtmerries                                                                                                                                                           |
|                                             | Zelden            | Euforie, uitputting, depressie, hallucinaties                                                                                                                          |
| Zenuwstelselaandoeningen                    | Zeer vaak         | Sedatie, somnolentie                                                                                                                                                   |
|                                             | Vaak              | Ademhalingsdepressie, verwardheidstoestand, duizeligheid, hallucinatie, vermoeidheid, insomnie, spierzwakte, ataxie, tremor, myalgie, hoofdpijn, nystagmus, droge mond |
|                                             | Zelden            | Paresthesie, dysartrie, dysgeusie                                                                                                                                      |
|                                             | Niet bekend       | Slaap apneu syndroom*, encefalopathie                                                                                                                                  |
| Oogaandoeningen                             | Vaak              | Afgenomen gezichtsvermogen, accommodatieafwijking                                                                                                                      |
| Hartaandoeningen                            | Vaak              | Verlaagd hartminuutvolume                                                                                                                                              |
|                                             | Zelden            | Dyspneu, syncope                                                                                                                                                       |
|                                             | Niet bekend       | Bradycardie                                                                                                                                                            |
| Bloedvataandoeningen                        | Vaak              | Hypotensie                                                                                                                                                             |
| Maagdarmsstelselaandoeningen                | Zeer vaak         | Misselijkheid                                                                                                                                                          |
|                                             | Vaak              | Indigestie, braakneiging, braken, constipatie, diarree                                                                                                                 |
|                                             | Zelden            | Buikpijn                                                                                                                                                               |
| Lever- en galaandoeningen                   | Zelden            | Afwijkende leverfunctie                                                                                                                                                |
| Huid- en onderhuidaandoeningen              | Vaak              | Huiduitslag, hyperhidrose                                                                                                                                              |
|                                             | Niet bekend       | Urticaria                                                                                                                                                              |
| Nier- en urinewegaandoeningen               | Vaak              | Pollakisurie, bedplassen, dysurie                                                                                                                                      |
|                                             | Zelden            | Urineretentie                                                                                                                                                          |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | Zelden            | Erectiele disfunctie                                                                                                                                                   |

|                                                       |             |                         |
|-------------------------------------------------------|-------------|-------------------------|
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer zelden | Hypothermie             |
|                                                       | Niet bekend | Abstinentiesyndroom**   |
| Onderzoeken                                           | Niet bekend | Verhoogde bloed glucose |

\* Gevallen van centraal slaap apneu syndroom werden waargenomen bij gebruik van hoge doses ( $\geq 100$  mg) bij patiënten die alcoholafhankelijk zijn.

\*\* Geneesmiddelontwenningssverschijnselen, waaronder postnatale convulsies bij neonaten, zijn ook gemeld na intra-uteriene blootstelling aan orale baclofen.

#### 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

De meest kenmerkende symptomen zijn depressie van het centrale zenuwstelsel of encefalopathie: verminderd bewustzijn tot aan coma en een ademhalingsdepressie.

Verder kunnen optreden: somnolentie, verwardheid, agitatie, hallucinaties, retrograde amnesie, afwijkend EEG (burstsuppressiepatroon en trifasische golven, gegeneraliseerde vertraging van EEG), gegeneraliseerde convulsies met tonisch-clonische insulten, myoclonus, spierzwakte en hypotonie, hyporeflexie of zelfs areflexie, rabdomyolyse, accommodatieafwijkingen; zowel miose als mydriase is mogelijk zonder reactie op licht. Nausea, braken, diarree, speekselhypersecretie en tinnitus zijn mogelijk.

Daarnaast kunnen ook nog na enkele dagen optreden: hypotensie of hypertensie, bradycardie, tachycardie en perifere vasodilatatie. Een enkele keer is hypothermie waargenomen.

Indien gelijktijdig andere middelen zijn ingenomen die depressie van het centrale zenuwstelsel veroorzaken, kunnen deze de effecten van baclofen versterken.

### Behandeling

Een specifieke antagonist van baclofen is niet bekend.

Ondersteunende maatregelen en symptomatische behandeling dienen te worden gegeven bij complicaties zoals hypotensie, hypertensie, convulsies, aandoeningen van het maagdarmstelsel en respiratoire of cardiovasculaire depressie.

Na inname van een potentieel toxische hoeveelheid baclofen dient toediening van actieve kool overwogen te worden, in het bijzonder kort na inname. Maagdecontaminatie (bijv. braken, maagspoeling) dient te worden overwogen in individuele gevallen, in het bijzonder in de eerste periode (60 minuten) na inname van een mogelijk levensbedreigende overdosis. Hemodialyse (soms acute) kan nuttig zijn bij ernstige intoxicatie waarbij nierfalen optreedt (zie rubriek 4.4). Bij het optreden van convulsies dient diazepam intraveneus met voorzichtigheid te worden toegediend.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Spierrelaxantia, overige centraal werkende middelen, ATC-code: M03BX01

Baclofen is een antispasticum met spinaal aangrijpingspunt.

Baclofen dempt de monosynaptische en polysynaptische reflexoverdracht, waarschijnlijk via GABA- $\beta$ -receptor stimulatie, die het vrijkomen van de excitatoire aminozuren glutamine en aspartaat belemmert.

Baclofen heeft geen invloed op de neuromusculaire prikkeloverdracht.

Baclofen heeft een antinociceptief effect.

Bij neurologische aandoeningen die gepaard gaan met spasticiteit van de skeletmusculatuur, heeft baclofen niet alleen een gunstig effect op de reflectoire spierconcentraties, maar brengt het bovendien een vermindering teweeg van pijnlijke spasmen, automatismen en clonus.

Baclofen stimuleert de maagzuursecretie.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Baclofen wordt snel en volledig uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd. De maximale concentratie in serum (0,5 tot 1,5 uur na orale toediening van enkelvoudige doses (10-30 mg)) en de oppervlakte onder de serumconcentratiecurve (AUC) blijken globaal evenredig met de dosis toe te nemen.

### Distributie

Het distributievolume van baclofen bedraagt 0,7 l/kg en de binding aan plasma-eiwitten bedraagt circa 30% en is constant in het concentratiebereik van 10 nanogram/ml tot 300 microgram/ml. De werkzame stof bereikt in de liquor cerebrospinalis concentraties die circa 8½ maal lager zijn dan in het plasma. Baclofen passeert de placenta en wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden.

### Biotransformatie

Baclofen wordt slechts voor een klein deel gemetaboliseerd. Deaminatie leidt tot de belangrijkste metaboliet,  $\beta$ -(p-chloorfenyl)-4-hydroxyboterzuur. Deze stof is farmacologisch onwerkzaam.

### Eliminatie

De halfwaardetijd voor de eliminatie van baclofen uit het plasma bedraagt gemiddeld 3 tot 4 uur. Baclofen wordt grotendeels in onveranderde vorm uitgescheiden. Binnen 72 uur wordt ongeveer 75% van de dosis door de nieren uitgescheiden. Circa 5% daarvan bestaat uit metabolieten. De rest van de dosis (met inbegrip van 5% als metabolieten) wordt in de feces uitgescheiden.

### Ouderen (65 jaar of ouder)

De farmacokinetiek van baclofen bij oudere patiënten is vrijwel dezelfde als bij patiënten jonger dan 65 jaar. Na een enkelvoudige orale dosis hebben oudere patiënten een langzamere eliminatie, maar een vergelijkbare systemische blootstelling van baclofen vergeleken met volwassenen jonger dan 65 jaar. Extrapolatie van deze resultaten naar behandeling met meervoudige doses wijst niet op een significant farmacokinetisch verschil tussen patiënten jonger dan 65 jaar en oudere patiënten.

### Pediatrische patiënten

Na orale toediening van een tablet van 2,5 mg baclofen bij kinderen (in de leeftijd van 2 tot 12 jaar), zijn een  $C_{\max}$  van  $62,8 \pm 28,7$  nanogram/ml en een  $T_{\max}$  in het bereik van 0,95-2 uur gemeld. Een gemiddelde plasmaklaring (Cl) van 315,9 ml/u/kg; een gemiddeld distributievolume ( $V_d$ ) van 2,58 l/kg; en een gemiddelde halfwaardetijd ( $T_{1/2}$ ) van 5,10 uur zijn gemeld.

### Verminderde leverfunctie

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij patiënten met een verminderde leverfunctie na toediening van baclofen. Aangezien de lever geen belangrijke rol speelt bij de beschikbaarheid van baclofen, is het echter onwaarschijnlijk dat de farmacokinetiek van baclofen veranderd zou worden naar een klinisch significant niveau bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

### Verminderde nierfunctie

Er is geen gecontroleerd, klinisch farmacokinetisch onderzoek beschikbaar bij patiënten met een verminderde nierfunctie na toediening van baclofen. Baclofen wordt hoofdzakelijk onveranderd in de urine uitgescheiden. Gegevens over concentraties in plasma dat schaars is afgenomen bij uitsluitend vrouwelijke patiënten op chronische hemodialyse of met gecompenseerd nierfalen wijzen op een significant afgenomen klaring en een verhoogde halfwaardetijd van baclofen bij deze patiënten. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie dient een aanpassing van de dosering van baclofen te worden overwogen gebaseerd op de systemische waarden, en snelle hemodialyse is een effectieve manier om te veel baclofen in de systemische bloedsomloop om te keren.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er zijn geen preklinische gegevens die relevant zijn voor de voorschrijver die aanvullend zijn op de gegevens die al in andere rubrieken van de Samenvatting van de productkenmerken zijn opgenomen.

Baclofen verhoogt de incidentie van omfalokèles (ventrale hernia's) in de foetussen van ratten bij hoge doses.

Een dosisgerelateerde toename van de incidentie van cysten in de eierstokken en een minder duidelijke toename van vergrote en/of hemorragische bijniereën zijn waargenomen bij vrouwelijke ratten die gedurende 2 jaar werden behandeld. Er zijn geen teratogene effecten waargenomen bij muizen of konijnen. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Sorbitol, vloeibaar (niet-kristalliserend) (E 420)  
Methylparahydroxybenzoaat (E 218)  
Propylparahydroxybenzoaat (E 216)  
Frambozensmaakstof (bevat propyleenglycol (E 1520))  
Natriumcarmellose (E 466)  
Gezuiverd water

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Geen bekend.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

Gebruiken binnen 8 weken na eerste opening.

Leodizcol kan worden verdund met gelijke hoeveelheden gezuiverd water. De houdbaarheid van de verdunde oplossing is 14 dagen bij bewaring beneden 25 °C.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30 °C. De fles bewaren in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Amberkleurige glazen fles (type III) van 300 ml met een moeilijk te openen door kinderen en knoeibestendige HDPE/PP-dop met een LDEPE-afdichting en een HDPE-ring.

De fles is verpakt in een kartonnen doos met een spuit (PP) voor orale toediening van 1 ml en 10 ml en een spuitadapter. De spuit van 1 ml heeft maatstreepjes om de 0,05 ml en moet worden gebruikt in het toedieningsbereik van maximaal 3 ml. De spuit van 10 ml heeft maatstreepjes om de 0,5 ml en moet worden gebruikt in het toedieningsbereik van 3 ml en hoger.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Essential Pharma Ltd  
Vision Exchange Building  
Triq it-Territorjals Zone 1 Central Business District  
Birkirkara CBD 1070  
Malta

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

RVG 131867

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 september 2024

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.8 en 4.9: 15 april 2025