

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Baclofen dura 10 mg, Tabletten

Baclofen dura 25 mg, Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Baclofen dura 10 mg:

Jede Tablette Baclofen dura 10 mg enthält 10 mg Baclofen.

Baclofen dura 25 mg:

Jede Tablette Baclofen dura 25 mg enthält 25 mg Baclofen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Baclofen dura 10 mg: weiße, runde, flache facettierte Tabletten mit einseitiger Bruchrille und Prägung „BN“ und „10“ ober- und unterhalb der Bruchrille und „G“ auf der Rückseite.

Baclofen dura 25 mg: weiße, runde, flache facettierte Tabletten mit einseitiger Bruchrille und Prägung „BN“ und „25“ ober- und unterhalb der Bruchrille und „G“ auf der Rückseite.

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Behandlung der Spastizität der Skelettmuskulatur, die auf einer der folgenden Erkrankungen beruht:

- Multiple Sklerose
- Rückenmarkserkrankungen oder -verletzungen
- Spastizität zerebralen Ursprungs

Kinder und Jugendliche

Baclofen dura ist angezeigt für Patienten unter 18 Jahren zur symptomatischen Behandlung einer Spastizität zerebraler Genese, insbesondere wenn diese auf einer infantilen Zerebralparese beruht, sowie nach zerebrovaskulären Ereignissen oder bei Vorliegen neoplastischer oder degenerativer Hirnerkrankungen.

Baclofen dura ist ebenfalls angezeigt zur symptomatischen Behandlung einer Spastizität der Skelettmuskulatur bei Rückenmarkserkrankungen infektiöser, degenerativer, traumatischer, neoplastischer oder unbekannter Genese, wie Multiple Sklerose, spastische Spinalparalyse, amyotrophe Lateralsklerose, Syringomyelie, transverse Myelitis, traumatische Paraplegie oder Paraparese sowie Rückenmarkskompression.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Therapie sollte immer mit einer niedrigen Dosierung einschleichend begonnen werden, um Nebenwirkungen möglichst gering zu halten. Die niedrigste optimal wirksame Dosis wird empfohlen. Die optimale Erhaltungsdosis ist in jedem Einzelfall individuell zu ermitteln.

Die Behandlung mit Baclofen ist in der Regel eine Langzeittherapie.

Wenn nach 6- bis 8-wöchiger Gabe der maximalen Tagesdosis kein Nutzen der Behandlung erkennbar ist, sollte eine Entscheidung bzgl. der Weiterführung der Therapie getroffen werden.

Außer bei Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen sollte Baclofen nach längerer Anwendungsdauer (länger als 2 bis 3 Monate) nur ausschleichend innerhalb von etwa 3 Wochen abgesetzt werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Die Tabletten sind teilbar.

Es gelten folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen

Erwachsene

Einleitend werden täglich 15 mg Baclofen, vorzugsweise verteilt auf 2 bis 4 Einzeldosen, gegeben. Steigerungen der Tagesdosis um 5 bis 15 mg sollen frühestens jeden 3. Tag erfolgen, bis zum Erreichen der optimalen Tagesdosis. Diese liegt gewöhnlich bei 30 bis 75 mg pro Tag und wird auf 2 bis 4 Einzeldosen verteilt. Bei Patienten, die besonders empfindlich auf Arzneimittel reagieren, kann es von Vorteil sein mit einer niedrigeren Dosis (5 bis 10 mg Baclofen) zu beginnen.

Die Tageshöchstosis beträgt 75 mg Baclofen; nur in seltenen Fällen - in der Regel unter stationären Bedingungen - sind Tagesdosen von 90 bis 120 mg Baclofen erforderlich.

Für höhere Dosierungen stehen Tabletten mit 25 mg Baclofen zur Verfügung.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Besonders langsame Dosissteigerungen sind angezeigt bei älteren und geschwächten Patienten, die unter hirnorganischen Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, unter Ateminsuffizienz oder eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion leiden. Die Patienten sollen in Bezug auf unerwünschte Wirkungen angemessen überwacht werden.

Patienten mit Spastizität zerebralen Ursprungs

Da das Auftreten unerwünschter Wirkungen bei Patienten mit Spastizität zerebralen Ursprungs wahrscheinlicher ist, wird in diesen Fällen eine langsame Dosissteigerung empfohlen. Die Patienten sollen in Bezug auf unerwünschte Wirkungen angemessen überwacht werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Baclofen dura vorsichtig und niedriger zu dosieren. Bei Hämodialysepatienten sind die Plasmaspiegel an Baclofen erhöht, daher sollte eine besonders niedrige Dosis, d. h. 5 mg täglich, verwendet werden. Baclofen dura sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz im Endstadium nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt. Diese Patienten sollen engmaschig überwacht werden, um eine umgehende Diagnose von frühen Anzeichen und/oder Symptomen der Toxizität (z. B. Schläfrigkeit, Lethargie) stellen zu können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es wurden keine Studien mit Baclofen dura zur Behandlung von Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Die Leber spielt bei der Verstoffwechselung von Baclofen nach oraler Verabreichung von Baclofen dura keine signifikante Rolle (siehe Abschnitt 5.1). Dennoch können durch Baclofen dura die Leberwerte steigen. Daher ist Baclofen dura bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht anzuwenden.

Kinder und Jugendliche

Die Behandlung sollte normalerweise mit einer sehr geringen Dosierung (entsprechend ungefähr 0,3 mg/kg pro Tag), verteilt auf 2 bis 4 Einzeldosen (vorzugsweise verteilt auf 4 Einzeldosen), begonnen werden. Die Dosierung sollte vorsichtig in etwa 1-wöchigen Intervallen erhöht werden, bis sie den individuellen kindlichen Anforderungen genügt. Die übliche tägliche Dosierung für die Erhaltungstherapie beträgt 0,75 bis 2 mg/kg Körpergewicht. Die gesamte Tagesdosis darf für Kinder unter 8 Jahren das Maximum von 40 mg/Tag nicht überschreiten. Für Kinder über 8 Jahren beträgt die maximale Tagesdosis 60 mg/Tag. Baclofen-Tabletten sind für Kinder mit einem Körpergewicht unter 33 kg nicht geeignet.

Art der Anwendung

Zur Verbesserung der Magen-Darm-Verträglichkeit wird empfohlen, die Tabletten vorzugsweise zu den Mahlzeiten (mit etwas Flüssigkeit) oder mit Milch einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Epilepsie und andere zerebrale Anfallsleiden
- terminale Niereninsuffizienz

Baclofen ist nicht geeignet für die Behandlung von Spastizität bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Parkinsonismus oder aufgrund peripherer Verletzungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Baclofen darf nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden bei Patienten mit:

- eingeschränkter Nierenfunktion
- schweren Leberfunktionsstörungen
- respiratorischer Insuffizienz
- Störungen der Blasenentleerung
- Ulzera des Magen-Darm-Traktes (aktuell oder in der Vorgeschichte)
- akuten oder chronischen Verwirrheitszuständen
- schweren psychischen Erkrankungen
- zerebrovaskulären Störungen
- bulbär-paralytischen Symptomen
- Syringomyelien mit schlaffer Lähmung im Schulterbereich und ausgeprägter Atrophie der betroffenen Muskulatur
- akuter Vergiftung z. B. mit Alkohol oder Schlafmitteln

Zu Beginn der Therapie sind häufigere Kontrollen notwendig, um mögliche Nebenwirkungen wie allgemeine Muskelschwäche und unter Umständen abrupten Tonusverlust (Sturzgefahr!), Müdigkeit oder Verwirrheitszustände rasch zu erkennen und eine Dosisanpassung vornehmen zu können.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder Diabetes mellitus sollten regelmäßig die relevanten Laborwerte überprüft werden, um sicherzustellen, dass sich die Grunderkrankung nicht verschlechtert.

Baclofen sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz im Endstadium nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 4.2). Neurologische Zeichen und Symptome einer Überdosierung, einschließlich klinischer Manifestationen einer toxischen Enzephalopathie (z. B. Verwirrtheit, Orientierungsstörung, Schläfrigkeit und eingeschränktes Bewusstsein), wurden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion beobachtet, die Baclofen zur oralen Anwendung in Dosen von über 5 mg pro Tag

eingenommen hatten, und bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die mit chronischer Hämodialyse behandelt werden, bei Dosen von 5 mg pro Tag. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten im Hinblick auf eine unverzügliche Diagnose früherer Symptome einer Toxizität engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.9 „Überdosierung“).

Besondere Vorsicht ist erforderlich, wenn Baclofen dura mit Arzneimitteln oder Medizinprodukten kombiniert wird, die die Nierenfunktion erheblich beeinflussen. Die Nierenfunktion soll engmaschig überwacht und die Tagesdosis von Baclofen dura entsprechend angepasst werden, um eine Baclofen-Intoxikation zu vermeiden.

Neben der Unterbrechung der Therapie kann als alternative Behandlung eine außerplanmäßige Hämodialyse bei Patienten mit Baclofen-Intoxikation eingesetzt werden. Hämodialyse entfernt effektiv Baclofen aus dem Körper, lindert die klinischen Symptome einer Überdosierung und verkürzt die Wiederherstellungszeit bei diesen Patienten.

Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems

Porphyrie, Alkoholismus in der Anamnese, Hypertonie, Psychosen, Schizophrenie, Depressionen oder manische Störungen, Verwirrheitszustände oder eine Parkinson-Krankheit können durch die Behandlung mit Baclofen verschlimmert werden. Patienten, die an diesen Erkrankungen/Zuständen leiden, sind daher mit Vorsicht zu behandeln und engmaschig zu überwachen.

Bei mit Baclofen behandelten Patienten wurden Suizid und suizidbezogene Ereignisse berichtet. In den meisten Fällen lagen bei den Patienten zusätzliche Risikofaktoren vor, die mit einem erhöhten Suizidrisiko assoziiert sind, einschließlich Alkoholmissbrauchsstörung, Depression und/oder frühere Suizidversuche in der Anamnese. Im Rahmen einer Arzneimitteltherapie mit Baclofen ist eine engmaschige Überwachung der Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für Suizid durchzuführen. Patienten (sowie deren Betreuungspersonen) sind auf die Notwendigkeit zur Überwachung hinsichtlich einer klinischen Verschlechterung, suizidalem Verhalten bzw. suizidalen Gedanken oder ungewöhnliche Veränderungen des Verhaltens aufmerksam zu machen und anzuweisen, unverzüglich ärztliche Hilfe einzuholen, wenn diese Symptome auftreten.

Fälle von unsachgemäßem Gebrauch, Missbrauch und Abhängigkeit wurden im Zusammenhang mit Baclofen gemeldet. Bei Patienten mit Substanzmissbrauch in der Anamnese ist Vorsicht geboten, und der Patient ist auf Symptome von unsachgemäßem Gebrauch, Missbrauch, oder Abhängigkeit von Baclofen zu überwachen, z. B. Dosiserhöhungen, drogensüchtiges Verhalten, Entwicklung von Toleranz.

Enzephalopathie

Bei Patienten, die Baclofen in therapeutischen Dosen erhielten, wurden Fälle von Enzephalopathie berichtet, die nach Absetzen der Behandlung reversibel war. Zu den Symptomen gehörten Somnolenz, getrübler Bewusstseinszustand, Verwirrtheit, Myoklonie und Koma.

Wenn Anzeichen einer Enzephalopathie beobachtet werden, sollte Baclofen abgesetzt werden.

Körperhaltung und Balance

Baclofen dura sollte mit Vorsicht angewendet werden, falls ein gewisses Maß an Spastizität für eine aufrechte Sitzhaltung oder Balance zur Fortbewegung nötig ist.

Kinder und Jugendliche

Die klinischen Daten für eine Anwendung von Baclofen bei Kindern unter 1 Jahr sind nur sehr begrenzt. Die Anwendung bei dieser Patientenpopulation sollte nach Ermessen des Arztes nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen.

Abruptes Absetzen von Baclofen

Nach mehrmonatiger, hochdosierter Baclofen-Behandlung kann es nach plötzlichem Absetzen der Therapie oder abrupter Dosisreduktion zu Konzentrationsstörungen, Delirium, Verwirrtheit, visuellen und akustischen Halluzinationen, Agitiertheit bis hin zu psychotischen, manischen oder paranoiden Erkrankungen, zum Auftreten lokaler oder generalisierter Krampfanfälle bis hin zum Status epilepticus, zu Dyskinesie, Tachykardie, Hyperthermie, Rhabdomyolyse sowie – als Rebound-Erscheinung – zu einer zeitweisen Verstärkung der Spastizität und Hypertonie kommen.

Nach intrauteriner Exposition gegenüber oral appliziertem Baclofen dura wurde über Entzugsreaktionen einschließlich postnataler Konvulsionen bei Neugeborenen berichtet (siehe Abschnitt 4.6). Des Weiteren wurde beschrieben, dass bei Neugeborenen, die Zeichen eines neonatalen Abstinenzsyndroms zeigen, eine Behandlung mit Baclofen dura mit nachfolgender schrittweiser Dosisreduzierung bei der Kontrolle der Entzugsreaktionen helfen kann.

Nach dem abrupten Absetzen der intrathekalen Formulierung von Baclofen dura wurde ein klinisches Bild beschrieben, das einer autonomen Dysreflexie, maligner Hyperthermie, einem malignen neuroleptischen Syndrom oder anderen Zuständen ähnelte, die mit einem hypermetabolen Zustand oder einer ausgedehnten Rhabdomyolyse einhergehen.

Außer in Notfällen oder bei Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen sollte Baclofen nach längerer Anwendungsdauer (länger als 2 bis 3 Monate) nur ausschleichend innerhalb von etwa 3 Wochen abgesetzt werden.

Baclofen dura enthält Lactose und Natrium

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tabletten, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Einnahme anderer Muskelrelaxanzien oder von Medikamenten, die einen dämpfenden Einfluss auf Funktionen des zentralen Nervensystems haben (Psychopharmaka, Schlafmittel, Opiode, sedierende Antidepressiva), kann es zu ge-

genseitiger Wirkungsverstärkung kommen. Insbesondere ist gleichzeitiger Alkoholgenuss zu vermeiden, da die Wechselwirkungen mit Alkohol unvorhersehbar sind.

Die gleichzeitige Einnahme von Baclofen und blutdrucksenkenden Arzneimitteln wie Antihypertensiva oder anderen Arzneimitteln, die den Blutdruck senken, kann zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen. In diesen Fällen ist daher eine besonders sorgfältige Blutdruckkontrolle erforderlich und die Dosierung der gleichzeitig eingenommenen blutdrucksenkenden Arzneimittel sollte entsprechend angepasst werden.

Die Gabe von Baclofen kann möglicherweise in Einzelfällen zu einer Erhöhung bestimmter Leberenzymwerte (SGOT, SGPT) führen. Dies muss bei der Interpretation von Laborwerten mit in Betracht gezogen werden.

Arzneimittel oder Medizinprodukte, die die Nierenfunktion erheblich beeinflussen, können die Ausscheidung von Baclofen so weit reduzieren, dass mit toxischen Effekten gerechnet werden muss (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Nach einer Dosis, die ungefähr das 8,3-Fache der für den Menschen empfohlenen oralen Maximaldosis betrug, zeigte sich bei Rattenfetten eine erhöhte Inzidenz von Omphalocelen. Bei Mäusen und Kaninchen war diese Missbildung nicht zu beobachten.

Es liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien an schwangeren Frauen vor.

Tierexperimentellen Studien zeigten, dass Baclofen die Plazentaschranke passiert. Daher darf Baclofen während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der erwartete Nutzen für die Mutter überwiegt die möglichen Risiken für das Kind.

Über Entzugsreaktionen einschließlich postnataler Konvulsionen bei Neugeborenen wurde nach intrauteriner Exposition durch orale Baclofen-Einnahme der Mutter während der Schwangerschaft berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Bei Frauen, die Baclofen dura in therapeutischen Dosen einnehmen, geht Baclofen in die Muttermilch über, jedoch in Mengen, die keine unerwünschte Nebenwirkung beim Kind erwarten lassen.

Fertilität

Es liegen keine Daten hinsichtlich des Effekts von Baclofen auf die Fertilität beim Menschen vor. Baclofen hatte keinen negativen Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität bei Ratten, wenn es in nicht maternal toxischen Dosen gegeben wurde.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Während der Behandlung mit Baclofen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen aufgrund des eventuellen Auftretens von Schwindel, Sedierung, Schläfrigkeit und Sehstörungen erheblich beeinträchtigt sein. Dies gilt besonders bei gleichzeitigem Genuss von Alkohol. Aus diesem Grunde sollte zu Beginn der Behandlung das Führen von Fahrzeugen oder die Bedienung von Maschinen oder andere gefährvolle Tätigkeiten von der Entscheidung des behandelnden Arztes abhängig gemacht werden, wobei die individuelle Reaktion und die jeweilige Dosierung berücksichtigt werden muss.

4.8 Nebenwirkungen

Das Auftreten von Nebenwirkungen ist dosisabhängig.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen (z. B. sehr häufig Übelkeit, Schläfrigkeit und Sedation sowie häufig Erbrechen, Müdigkeit und Benommenheit) können bei ausreichender myotonolytischer Wirkung besonders zu Behandlungsbeginn, bei zu rascher Dosissteigerung oder bei hohen Dosen auftreten. Es kann dabei zu einer unerwünschten Schwächung der verbliebenen Willkürkraft kommen. Sie sind meist vorübergehend und können durch eine Dosisreduktion abgeschwächt oder aufgehoben werden. Sie sind selten so schwer, dass ein Abbruch der Behandlung notwendig wird. Bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Anamnese, mit zerebrovaskulären Erkrankungen (z. B. Schlaganfall) oder bei älteren Patienten können diese Nebenwirkungen gravierendere Formen annehmen.

Besonders bei epileptischen Patienten können eine Senkung der Krampfschwelle oder Krampfanfälle auftreten.

Bei einigen Patienten traten als paradoxe Reaktion Muskelkrämpfe auf.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden gemäß der folgenden Konvention nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst genannt werden: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Depression, Euphorie, Halluzinationen, Alpträume, Verwirrtheit (insbesondere bei älteren Patienten)
Selten	Agitation
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Schläfrigkeit, Sedation (vor allem zu Beginn der Behandlung)

Häufig	Tremor, Ataxie, Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen, Ermüdung
Selten	Parästhesien, Dysarthrie
Sehr selten	In einem Fall wurden reversible orofaciale Dyskinesien beobachtet.
Nicht bekannt	Schlafapnoe-Syndrom*, Enzephalopathie
Augenerkrankungen	
Häufig	Nystagmus, Akkommodationsstörungen, Sehstörungen
Herzerkrankungen	
Häufig	Palpitationen
Nicht bekannt	Bradykardie
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Atemdepression
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit
Häufig	Würgen, Erbrechen, Mundtrockenheit, Diarrhö, Obstipation, Magen-Darm-Störungen, Brechreiz
Selten	Geschmacksstörungen, Bauchschmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen	
Selten	Leberfunktionsstörungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Häufig	Exantheme, Hyperhidrosis
Nicht bekannt	Urtikaria, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Muskelschwäche, Muskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Blasenentleerungsstörungen (häufiges Wasserlassen, Bettnässen, Harnzwang)
Selten	Harnverhaltung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Selten	Erektile Dysfunktion
Nicht bekannt	Sexuelle Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Müdigkeit
Sehr selten	Hypothermie
Nicht bekannt	Entzugssyndrom** (siehe Abschnitt 4.4), Schwellung des Gesichts und periphere Ödeme
Untersuchungen	
Häufig	Abnehmende Herzleistung
Sehr selten	In einem Fall wurde über erhöhte Leberenzymwerte (SGOT, SGPT) berichtet, die dosisabhängig und reversibel waren.
Nicht bekannt	Erhöhter Blutzuckerspiegel

* Fälle von zentralem Schlafapnoe-Syndrom wurden im Zusammenhang mit Baclofen bei hohen Dosen (≥ 100 mg) bei alkoholabhängigen Patienten beobachtet.

** Über Entzugsreaktionen einschließlich postnataler Konvulsionen wurde nach intrauteriner Exposition gegenüber oral appliziertem Baclofen berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <https://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome: Auffällig sind die Anzeichen einer Depression des Zentralnervensystems oder einer Enzephalopathie wie Schläfrigkeit, Bewusstseinsstrübung bis zum Koma, Atemdepression und Tinnitus.

Außerdem können die folgenden Symptome auftreten: Verwirrtheit, Halluzinationen, Agitiertheit, Krampfanfälle, Veränderungen im Elektroenzephalogramm (EEG) (Burst-Suppression-Muster und triphasische Wellen, generalisierte Verlangsamung des EEG), Ak-

kommodationsstörung, veränderte Pupillenreflexe, generalisierte Muskelhypotonie, Myoklonie, Hypo- oder Areflexie, Muskelkrämpfe, periphere Vasodilatation, Hypotonie oder Hypertonie, Bradykardie, Tachykardie oder Herzrhythmusstörungen, Hypothermie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Hypersalivation, erhöhte Leberenzymwerte, Schlafapnoe, Rhabdomyolyse.

Bei Auftreten von Intoxikationserscheinungen ist eine sofortige intensive Überwachung des Patienten herbeizuführen. Ein spezielles Antidot ist nicht bekannt. Unterstützende Maßnahmen und symptomatische Behandlung sollten durchgeführt werden, wenn Komplikationen wie Hypotonie, Hypertonie, Krampfanfälle, Magen-Darm-Störungen und Atemdepression oder Kreislaufdepression auftreten.

Da Baclofen vorwiegend renal ausgeschieden wird, sollte ausreichend Flüssigkeit zugeführt werden, ggf. kann eine forcierte Diurese durchgeführt werden. Bei Patienten mit Nierenversagen kann bei schweren Vergiftungsfällen eine Hämodialyse (auch außerplanmäßig) sinnvoll sein (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Myotonolytikum, ATC-Code: M03BX01

Pharmakodynamische Wirkung

Baclofen, das Beta-(p-Chlorphenyl)-Derivat der Gamma-Aminobuttersäure (GABA), ist ein zentral wirksames Muskelrelaxans.

Die myotonolytische Wirkung von Baclofen beruht auf einer vorwiegend im Rückenmark ansetzenden Verstärkung der präsynaptischen Hemmung, die zu einer Dämpfung der Erregungsübertragung führt. Dadurch kommt es zu einer Abnahme des spastischen Muskeltonus und der pathologischen Massenreflexe bei der Spastik.

Die neuromuskuläre Reizübertragung wird nicht beeinflusst.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Baclofen wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Nach oraler Einnahme von 20 mg Baclofen stellt sich t_{max} auf $2,1 \pm 0,7$ h und C_{max} auf 270 ± 62 ng/ml (17 Probanden) ein. Die AUC-Werte verhalten sich proportional zur verabreichten Dosis (6 Probanden). Bei älteren Patienten (69 bis 81 Jahre) ist t_{max} verlängert und C_{max} verringert. Die AUC-Werte sind im Vergleich zu jüngeren Patienten annähernd gleich.

Die Bioverfügbarkeit liegt zwischen 85 und 90 %.

Das Ausmaß der Resorption ist dabei weitgehend unbeeinflusst vom Füllungszustand des Magens (12 Probanden). Das ist von Vorteil, da die gleichzeitige Nahrungsaufnahme die gastrointestinalen Nebenwirkungen der Substanz (Übelkeit, Erbrechen) deutlich vermindert.

Baclofen durchdringt nur in geringem Umfang die Blut-Hirn-Schranke.

Die Substanz wird sehr langsam aus dem Zentralnervensystem rückverteilt.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Baclofen beträgt 0,7 l/kg. In dem Bereich von 10 ng/ml bis 0,3 mg/ml ist die Proteinbindung konstant und beträgt ungefähr 30 %. Die Konzentration des Wirkstoffs ist in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) ca. 8,5-mal niedriger als im Plasma. Selbst mit hohen Dosen werden nur geringe Konzentrationen in der CSF erreicht.

Biotransformation

Baclofen wird nur in geringem Umfang durch enzymatische Hydroxylierung metabolisiert. Nach Gabe von 40 mg 14C-Baclofen an 5 Probanden wurden im Harn 55 bis 92 % der Dosis als unveränderte Substanz und 3 bis 6 % als pharmakodynamisch inaktive Beta-(p-Chlorphenyl)-tau-Hydroxybuttersäure wiedergefunden.

Elimination

Razemisches Baclofen wird zu 96 ± 14 % renal eliminiert.

Die Eliminationshalbwertszeit des Razemats beträgt $6,8 \pm 0,7$ h. Die renale Clearance stellt sich auf 148 ± 15 ml/min ein und liegt damit in der Größenordnung der Kreatinin-Clearance.

Baclofen überwindet die Plazentaschranke. Es geht dagegen nur in geringem Ausmaß in die Muttermilch über. Nach Gabe von 20 mg beträgt der Anteil etwa 1 % der verabreichten Dosis.

Ältere Patienten

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Baclofen sind bei älteren Patienten nahezu identisch wie bei jüngeren Patienten. Bei Verabreichung einer Einzeldosis der oralen Formulierung lassen die Daten darauf schließen, dass ältere Patienten im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen eine langsamere Elimination aber eine vergleichbare systemische Exposition gegenüber Baclofen aufweisen. Die Extrapolation dieser Ergebnisse auf eine Behandlung mit verschiedenen Dosierungen weist jedoch auf keine signifikanten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen jüngeren Erwachsenen und älteren Patienten hin.

Kinder und Jugendliche

Nach Verabreichung von 2,5 mg Baclofen Tabletten bei Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren, war C_{max} $62,8 \pm 28,7$ ng/ml und t_{max}

im Bereich von 0,95 bis 2 h. Die mittlere Plasma-Clearance betrug 315,9 ml/h/kg; Verteilungsvolumen 2,58 l/kg und Halbwertszeit ($t_{1/2}$) 5,1 h.

Leberfunktionsstörungen

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten nach Verabreichung von Baclofen an Patienten mit Leberfunktionsstörungen vor. Da die Leber bei der Verstoffwechslung von Baclofen jedoch keine signifikante Rolle spielt, ist es unwahrscheinlich, dass sich die Pharmakokinetik bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen auf ein klinisch signifikantes Niveau verändert.

Nierenfunktionsstörung

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten nach Verabreichung von Baclofen an Patienten mit Nierenfunktionsstörungen vor. Baclofen wird in großem Maße unverändert über die Nieren ausgeschieden. Die wenigen Plasmakonzentrations-Daten, die bei weiblichen Patienten mit Langzeithämodialyse oder kompensiertem renalen Nierenversagen erhoben wurden, weisen auf eine verminderte Clearance und eine verlängerte Halbwertszeit von Baclofen hin. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sollte eine Anpassung der Baclofen-Dosis gemäß den systemischen Werten in Betracht gezogen werden. Hämodialyse ist eine effiziente Methode zur Reduzierung des Baclofen-Blutspiegels.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Siehe Abschnitt 4.9.

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Mäusen, Ratten (90 Tage, 12 Monate; bis zu 500 mg Baclofen/kg und Tag per os) und Hunden (13 und 52 Wochen; bis zu 12 mg Baclofen/kg und Tag per os) zeigten keine substanzbedingten makroskopischen, mikroskopischen oder biochemischen toxischen Effekte.

Mutagenität und Karzinogenität

Baclofen hatte keine mutagene und kanzerogene Wirkung in Untersuchungen an Bakterien, Säugetierzellen, Hefepilzen und chinesischen Zwerghamstern. Die Daten lassen vermuten, dass Baclofen wahrscheinlich kein mutagenes Potenzial aufweist. Eine 2-Jahres-Untersuchung an Ratten mit oraler Verabreichung zeigte, dass Baclofen nicht karzinogen ist. Eine dosisabhängige Erhöhung der Inzidenz von Ovarialzysten sowie eine weniger ausgeprägte Erhöhung der Inzidenz von vergrößerten und/oder hämorrhagischen Nebennieren wurde bei weiblichen Ratten, die zwei Jahre lang mit Baclofen behandelt worden sind, beobachtet.

Die Befunde lassen auf endokrine Effekte von Baclofen schließen, wobei eine Wirkung auf hypothalamische Hormone zugrunde liegen könnte. Diese Effekte treten bei Versuchstieren (vermutlich auch beim Menschen) möglicherweise erst im Zusammenhang mit altersbedingten hormonellen Veränderungen auf.

Reproduktionstoxizität

Oral verabreichtes Baclofen in nicht maternal toxischen Dosen hat keinen negativen Einfluss auf die Fertilität und die postnatale Entwicklung. Eine 2,1-fache Baclofen-Dosis der maximal oralen mg/kg-Dosis von Erwachsenen ist bei Mäusen, Ratten und Kaninchen nicht teratogen. Nach oral verabreichtem Baclofen in einer Dosis, die ungefähr das 8,3-Fache der für den Menschen empfohlenen oralen Maximaldosis betrug (ausgedrückt als mg/kg), zeigte sich bei Rattenfeteten eine erhöhte Inzidenz von Omphalocelen (ventrale Hernien). Bei Mäusen und Kaninchen war diese Missbildung nicht zu beobachten. Es konnte gezeigt werden, dass oral verabreichtes Baclofen bei Dosen, die bei Ratten und Kaninchen auch mütterliche Toxizität hervorriefen, zu einem verzögerten fetalen Wachstum (Ossifikation) führten.

Baclofen hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität weiblicher Ratten. Mögliche Auswirkungen auf die männliche Fortpflanzungsfähigkeit wurden nicht untersucht.

Baclofen geht in die Muttermilch über. Quantitative Aussagen können mangels entsprechender Untersuchungen nicht gemacht werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasserfreies Calciumhydrogenphosphat; hochdisperses Siliciumdioxid; Lactose-Monohydrat; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); mikrokristalline Cellulose; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC-PVDC/Aluminium mit 20, 50 und 100 Tabletten.
Behälter aus HDPE mit 20, 50 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatrix Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMERN

43034.00.00
43034.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Februar 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. Februar 2007

10. STAND DER INFORMATION

April 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig