

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS (FACHINFORMATION)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lioresal® 10 mg - Tabletten
Lioresal® 25 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 10 mg bzw. 25 mg Baclofen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 61 mg bzw. 83 mg Weizenstärke pro Tablette (siehe Abschnitt 4.4)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Lioresal 10 mg: Weiße bis schwach gelbliche, runde flache Tabletten mit leicht abgeschrägten Kanten, auf einer Seite mit der Prägung CG, auf der anderen Seite mit der Prägung K/J und einer Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Lioresal 25 mg: Weiße bis schwach gelbliche, runde flache Tabletten mit leicht abgeschrägten Kanten, auf einer Seite mit der Prägung CG, auf der anderen Seite mit der Prägung U/R und einer Bruchkerbe. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

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

- Multiple Sklerose
- Rückenmarkserkrankungen oder -verletzungen
- Behandlung von Muskelspastizität zerebralen Ursprungs.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

Lioresal ist angezeigt bei Patienten unter 18 Jahren für die symptomatische Behandlung der Spastizität zerebralen Ursprungs, besonders infolge zerebraler Kinderlähmung, als auch nach zerebrovaskulären Verletzungen (Unfällen) oder bei neoplastischen bzw. degenerativen Erkrankungen des Gehirns. Lioresal wird auch angewendet für die symptomatische Behandlung von Muskelspasmen, die bei Rückenmarkserkrankungen auftreten, aufgrund von Infektionen, degenerativen, traumatischen, neoplastischen oder unbekanntem Ursprungs, wie etwa Multiple Sklerose, spastische Spinalparalyse, Querschnittsmyelitis, traumatische Paraplegie oder Paraparese und Rückenmarkskompression.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Lioresal Tabletten sollen unzerkaut zu den Mahlzeiten mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

Dosierung

Lioresal sollte immer einschleichend dosiert werden, um Nebenwirkungen möglichst gering zu halten. Die optimale Erhaltungsdosis ist individuell so zu ermitteln, dass Kloni-, Flexoren- und Extensorenspasmen sowie die Spastizität reduziert werden, der für aktive Bewegungen notwendige Muskeltonus jedoch erhalten bleibt und dass unerwünschte Nebenwirkungen nach Möglichkeit vermieden werden.

Zusätzlicher Hinweis zur Dosisanpassung

Um übermäßige Schwäche und Stürze zu vermeiden, sollte Lioresal mit Vorsicht angewendet werden, wenn Spastizität erforderlich ist, um aufrechte Haltung und Gleichgewicht bei der Bewegung oder eine entsprechende Funktionsfähigkeit aufrechtzuerhalten. Um die Kreislauffunktion zu unterstützen, könnte es wichtig sein, einen gewissen Grad an Muskeltonus zu erhalten und dafür gelegentlich Spasmen in Kauf zu nehmen.

Die Behandlung mit Lioresal 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 bezüglich der Weiterführung der Therapie getroffen werden.

Außer in Notfällen infolge Überdosierung sowie bei Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen sollte Lioresal nach längerer Anwendungsdauer (länger als 2-3 Monate) nur ausschleichend innerhalb von etwa 3 Wochen abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Erwachsene

Bei Erwachsenen leitet man die Behandlung mit einer Dosierung von 15 mg ein, die auf 3 Einzelgaben aufgeteilt werden, und steigert - im Sinne einer vorsichtigen Dosisstufung - alle drei Tage um jeweils 5-15 mg bis zur Erreichung der notwendigen Tagesgabe. Diese liegt gewöhnlich bei 30-75 mg pro Tag und wird auf 3-4 Einzelgaben verteilt.

Bei manchen Patienten, die sehr empfindlich auf das Arzneimittel reagieren, empfiehlt es sich, mit niedrigeren Tagesdosen zu beginnen (5 oder 10 mg) und diese Dosis sehr vorsichtig zu steigern.

Bei hospitalisierten Patienten können, wenn erforderlich, Tagesdosen bis zu 100 - 120 mg appliziert werden.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

Die Behandlung beginnt normalerweise mit einer sehr niedrigen Dosierung (entsprechend ungefähr 0,3 mg/kg pro Tag), aufgeteilt auf 2 bis 4 Einzelgaben (möglichst auf 4 Einzelgaben).

Die Dosierung muss vorsichtig gesteigert werden, etwa in Intervallen von einer Woche, bis sie für die individuellen Bedürfnisse des Kindes ausreichend ist.

Die übliche Tagesdosis für die Erhaltungstherapie liegt zwischen 0,75 und 2 mg/kg Körpergewicht. Die maximale Tagesdosis darf für Kinder unter 8 Jahren 40 mg/Tag nicht überschreiten. Die maximale Tagesdosis für Kinder über 8 Jahre beträgt 60 mg/Tag

Lioresal Tabletten sind für die Anwendung bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 33 kg nicht geeignet.

Einschränkung der Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder solche, die unter chronischer Hämodialyse stehen, sollte Lioresal besonders niedrig dosiert werden, etwa 5 mg täglich. Unter diesen Umständen wurde bereits bei Dosen über 5 mg Baclofen täglich über Anzeichen und Symptome einer Überdosierung berichtet.

Einschränkung der Leberfunktion

Es wurden keine Studien bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, die Lioresal erhielten, durchgeführt. Bei oraler Anwendung von Baclofen spielt die Metabolisierung über die Leber eine geringe Rolle (siehe Abschnitt 5.2). Dennoch kann Lioresal die Leberenzyme erhöhen. Lioresal soll daher bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht verordnet werden (siehe Abschnitt 5.2)

Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)

Da Nebenwirkungen bei älteren Patienten häufiger auftreten, wird eine vorsichtige Dosierung empfohlen. Besonders langsame Dosissteigerungen sind bei älteren Patienten angezeigt. Auch sollten die Patienten entsprechend überwacht werden.

Patienten mit spastisch erhöhtem Muskeltonus zerebraler Genese

Da Nebenwirkungen bei Patienten mit spastischen Zuständen zerebraler Genese häufiger auftreten, soll ebenfalls vorsichtig dosiert und sollen die Patienten entsprechend überwacht werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteil.
- 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

Psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems

Patienten mit spastisch erhöhtem Muskeltonus, die außerdem an *psychotischen Zuständen, Schizophrenie, Manie, Depression, akuten oder chronischen Verwirrheitszuständen* leiden, sollten besonders vorsichtig mit Lioresal behandelt und sorgfältig überwacht werden, da es zur Exazerbation solcher Zustandsbilder kommen kann.

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. Zusammen mit der Arzneimitteltherapie 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. 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, drogenüchtiges Verhalten, Entwicklung von Toleranz.

Andere

Baclofen kann die Magensäuresekretion stimulieren, woraus sich ein Risiko für Baclofen-induzierte Hyperazidität ableiten lässt. Bei Patienten mit **Ulzera im Gastrointestinaltrakt** soll Lioresal daher nur mit Vorsicht angewendet werden.

Mit Vorsicht ist Lioresal bei Patienten anzuwenden, die eine **zerebrovaskuläre Erkrankung** aufweisen oder an **respiratorischer** oder **hepatischer Beeinträchtigung** leiden.

Eine sorgfältige Überwachung der Atem- und Herz-Kreislauffunktion ist vor allem bei Patienten mit kardiopulmonalen Erkrankungen oder mit einer Schwäche der Atemmuskulatur wichtig.

Da Nebenwirkungen bei älteren Patienten und bei **Patienten mit spastisch erhöhtem Muskeltonus zerebraler Genese** häufiger auftreten, wird in diesen Fällen eine vorsichtige Dosierung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt nur sehr wenige klinische Daten zur Anwendung von Lioresal bei Kindern unter einem Jahr. Die Anwendung bei dieser Patientengruppe darf erst nach dem individuellen Nutzen/ Therapierisiko-Bewertung des Arztes erfolgen.

Nierenfunktionsstörung

Lioresal sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden und darf Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). 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 Lioresal zur oralen Anwendung in Dosen von über 5 mg pro Tag einnahmen und bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die mit chronischer Hämodialyse behandelt werden, bei Dosen von 5 mg pro Tag. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten zur unverzüglichen Diagnose früher Symptome einer Toxizität engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.9 Überdosierung).

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Lioresal mit Wirkstoffen oder Arzneimitteln kombiniert wird, die die Nierenfunktion signifikant beeinträchtigen können. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht und die tägliche Dosis von Lioresal entsprechend angepasst werden, um einer Lioresal-Toxizität vorzubeugen.

Neben dem Absetzen der Behandlung kann eine außerplanmäßige Hämodialyse als Behandlungsalternative bei Patienten mit schwerer Baclofen Toxizität in Erwägung gezogen werden. Durch die Hämodialyse wird Baclofen wirksam aus dem Körper entfernt, die klinischen Symptome einer Überdosierung gemildert und die Genesungszeit für diese Patienten verkürzt.

Erkrankungen der Harnwege

Bei Patienten mit **Blasenentleerungsstörungen** soll Lioresal mit Vorsicht angewendet werden.

Laboruntersuchungen

Da in seltenen Fällen über Erhöhung der Serumspiegel von SGOT, alkalischer Phosphatase und Glukose berichtet wurde, sollten bei Patienten mit **Leberfunktionsstörungen** und **Diabetes mellitus** regelmäßige entsprechende Laborkontrollen durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass keine arzneimittelbedingten Veränderungen dieser Begleiterkrankung eingetreten sind.

Lioresal darf nur mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden bei:

- Bulbär-paralytischen Symptomen
- Siringomyelien mit schlaffer Lähmung im Schulterbereich und ausgeprägter Lähmung der entsprechenden Muskulatur
- Akuter Vergiftung, z. B. mit Alkohol oder Schlafmitteln

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

Abruptes Absetzen der Medikation

Bei akutem Absetzen von Lioresal können, insbesondere nach Langzeitbehandlung, Konzentrationsstörungen, Angst- und Verwirrheitszustände, Delirium Halluzinationen, Psychosen, manische oder paranoide Zustände, Agitiertheit, Konvulsionen bis zum Status epilepticus, Dyskinesie, Tachykardie, Hyperthermie, Rhabdomyolyse und - im Sinne eines Rebound-Phänomens - eine vorübergehende Verstärkung der Spastizität auftreten.

Nach intrauteriner Exposition mit oralem Lioresal wurden bei Neugeborenen Entzugs-Symptome einschließlich postnataler Krampfanfälle berichtet. Es gibt Berichte, nach denen in solchen Fällen den Neugeborenen Baclofen verabreicht und ausschleichend abgesetzt wurde. Dies kann helfen, die Entzugs-Symptome zu kontrollieren bzw. zu verhindern (siehe Abschnitt 4.6). Für die intrathekale Formulierung wurde berichtet, dass das Absetzen zu autonomer Dysreflexie, Infektionen bis zu Sepsis, maligner Hyperthermie, malignem neuroleptischen Syndrom oder anderer Symptomatik in Verbindung mit einem hypermetabolischen Status oder ausgedehnter Rhabdomyolyse führen kann.

Außer in Notfällen infolge Überdosierung sowie bei schwerwiegenden Nebenwirkungen sollte daher die Behandlung mit Lioresal immer ausschleichend unter stufenweiser Reduzierung der Dosis im Verlauf von 3 Wochen beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Lioresal Tabletten enthalten Weizenstärke. Weizenstärke kann geringe Mengen Gluten enthalten, die aber auch für Patienten, die an Zöliakie leiden, als verträglich gelten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Beobachtete Wechselwirkungen, die berücksichtigt werden müssen

Levodopa / Dopa Decarboxylase (DDC) Inhibitor (Carbidopa)

Bei Patienten mit Parkinson'scher Erkrankung, die mit Lioresal und Levodopa (alleine oder in Kombination mit dem DCC Inhibitor Cardidopa) behandelt wurden, wurden geistige Verwirrung, Halluzinationen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Unruhe berichtet. Auch wurde eine Verschlechterung der Parkinson Symptome beobachtet. Daher ist Vorsicht angezeigt bei der gleichzeitigen Anwendung von Lioresal und Levodopa/Carbidopa.

Arzneimittel, die einen dämpfenden Einfluss auf das Zentralen Nervensystems (ZNS) haben

Bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die einen dämpfenden Einfluss auf Funktionen des zentralen Nervensystems haben (**Psychopharmaka, Schlafmittel, Opioid, sedierende Antidepressiva**) einschließlich anderer Muskelrelaxanzien (wie Tizanidin) kann es zu einer verstärkten Sedierung kommen.

Insbesondere ist gleichzeitiger Alkoholgenuss zu vermeiden, da die Wechselwirkungen mit Alkohol unvorhersehbar sind (siehe Abschnitt 4.4). Ebenso ist das Risiko einer respiratorischen Depression erhöht. Auch führte die kombinierte Verabreichung von Morphin und Lioresal **intrathekal** in einem Fall zu einer Hypotonie. Die sorgfältige Überwachung der Atem- und Herz-Kreislauffunktionen ist wichtig, vor allem bei Patienten mit kardiopulmonalen Erkrankungen oder mit einer Schwäche der Atemmuskulatur.

Antidepressiva

Bei gleichzeitiger Behandlung mit **trizyklischen Antidepressiva** kann die Wirkung von Lioresal verstärkt werden und zu einer ausgeprägten Muskelhypotonie führen.

Lithium

Die gleichzeitige Anwendung von Lithium und Lioresal führt zu einer Verschlimmerung der hyperkinetischen Symptome. Daher ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Lioresal und Lithium Vorsicht angezeigt.

Antihypertensiva

Da unter gleichzeitiger Therapie mit Lioresal und Antihypertensiva ein verstärkter Blutdruckabfall zu erwarten ist, sollte die Dosierung der Antihypertensiva entsprechend angepasst werden.

Arzneimittel, die die Nierenfunktion beeinträchtigen

Arzneimittel, die einen signifikanten Einfluss auf die Nierenfunktion aufweisen, können die Ausscheidung von Baclofen reduzieren, was zu toxischen Wirkungen führen kann. (siehe Abschnitte 4.2, 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Baclofen bei Schwangeren vor.

Präklinische Daten haben gezeigt, dass Baclofen die Plazentaschranke passiert. Daher sollte Lioresal während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, es sei denn, die möglichen Vorteile für die Mutter überwiegen die möglichen Risiken für den Fetus.

Nach intrauteriner Exposition mit oralem Lioresal wurden bei Neugeborenen Entzugs-Symptome einschließlich postnataler Krampfanfälle berichtet (siehe Abschnitt 4.4)

Stillzeit

Baclofen, der Wirkstoff von Lioresal, tritt bei oraler Verabreichung therapeutischer Dosen in die Muttermilch über, jedoch in so kleinen Mengen, dass für den Säugling keine unerwünschten Wirkungen zu erwarten sind.

Fertilität

Es sind keine Daten zum Effekt von Baclofen auf die Fertilität beim Menschen vorhanden. Baclofen beeinflusst bei Ratten bei nicht-maternal toxischen Dosen weder die männliche noch die weibliche Fertilität.

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

Die Einnahme von Lioresal kann mit Schwindel, Sedierung, Schläfrigkeit und Sehstörungen verbunden sein (siehe Abschnitt 4.8), die zu einer Einschränkung des Reaktionsvermögens führen können. Daher kann während der Behandlung mit Lioresal die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen erheblich beeinträchtigt sein. Dies gilt insbesondere bei gleichzeitigem Genuss von Alkohol. Aus diesem Grund soll speziell zu Beginn der Behandlung das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen 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

Unerwünschte (vor allem Sedierung, Schläfrigkeit) Wirkungen können vornehmlich bei Behandlungsbeginn auftreten, besonders wenn die Dosissteigerung zu rasch erfolgt, bei Anwendung hoher Dosen oder wenn es sich um einen älteren Patienten handelt. Sie sind meist vorübergehender Natur und können durch Reduktion der Dosis abgeschwächt oder zum Verschwinden gebracht werden. Selten sind sie so störend, dass deshalb die Behandlung abgebrochen werden muss. Bei Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung in der Anamnese oder mit zerebrovaskulären Erkrankungen (z.B. Schlaganfall) oder auch bei älteren Patienten können die Nebenwirkungen auch gravierendere Formen annehmen.

Eine Herabsetzung der Krampfschwelle und ein Auftreten von Anfällen sind insbesondere bei Epilepsiepatienten möglich.

Einzelne Patienten zeigten unter der Medikation eine paradoxe Reaktion mit erhöhter Spastizität.

Eine Abgrenzung vieler der berichteten Nebenwirkungen, von denen der bestehenden Grundkrankheiten ist oftmals schwierig.

Eine unerwünschte Muskelhypotonie, die das Gehvermögen und die Selbstständigkeit des Betroffenen vermindert, kann vorkommen und gewöhnlich durch Dosisanpassung behoben werden (empfohlen wird in diesem Fall die Senkung der tagsüber verabreichten Dosen bei eventueller Erhöhung der abendlichen Dosis).

Bei den Häufigkeitsangaben zu den Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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 Nervensystems

sehr häufig Sedation, Schläfrigkeit

häufig Atemdepression, Erschöpfung, Schwächung der verbliebenen Willkürkraft, geistige Verwirrung, Schwindel, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Euphorie, Depression, Muskelschmerzen, Muskelschwäche, Ataxie, Tremor, Halluzinationen, Alpträume, Myalgie, Nystagmus, Mundtrockenheit

selten Parästhesien, Dysarthrie, Dysgeusie

sehr selten Akute Enzephalopathie mit EEG-Veränderungen, Desorientiertheit, Agitiertheit und Myoklonien. Nach Absetzen von Baclofen sind die Symptome reversibel. In einem Fall wurden reversible orofaciale Dyskinesien beobachtet.

nicht bekannt Schlafapnoe-Syndrom**

Augenerkrankungen

gelegentlich Akkommodationsstörungen, Sehstörungen

Herzerkrankungen

nicht bekannt Bradykardie

Gefäßerkrankungen

häufig Hypotonie

Erkrankungen des

Gastrointestinaltraktes

sehr häufig	Übelkeit
häufig	Gastrointestinale Störungen, Brechreiz, Erbrechen, Verstopfung, Durchfall
selten	Bauchschmerzen

Leber- und Gallenerkrankungen

selten	Leberfunktionsstörungen
--------	-------------------------

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

gelegentlich	Hyperhidrosis, Hautauschlag
nicht bekannt	Urtikaria

Erkrankungen der Niere und Harnwege

gelegentlich	Pollakisurie, Enuresis, Dysurie
selten	Harnverhalten

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Bei ca. 5% der Multiple-Sklerose-Patienten, welche bis zu ein Jahr lang mit oralem Lioresal behandelt worden waren, wurden mittels Palpation Ovarialzysten festgestellt. In den meisten Fällen verschwinden diese Zysten spontan während der weiteren Einnahme des Arzneimittels.

selten	Erektile Dysfunktion
--------	----------------------

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

sehr selten	Hypothermie
nicht bekannt	Entzugs-Symptome* (siehe Abschnitt 4.4)

Untersuchungen

gelegentlich	Verminderung der Herz-Kreislauf-Funktion
nicht bekannt	Erhöhung des Blutzuckers

* Entzugs-Symptome einschließlich postnataler Krampfanfälle wurden auch nach intrauteriner Exposition mit oralem Lioresal beobachtet.

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

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at>

4.9 Überdosierung

Symptome

Dämpfung zentralnervöser Funktionen: Schläfrigkeit, Bewusstseinsstörungen, Atemdepression, Koma. Ferner können auftreten: Verwirrtheit, Agitiertheit, Konvulsionen Halluzinationen, EEG-Veränderungen (Burst-Suppression-Muster und triphasische Wellen), Akkomodationsstörungen, Pupillenstarre, generalisierte Muskelhypotonie, Myoklonien, Abschwächung oder Aufhebung der Reflexe, periphere Vasodilatation, Hypotonie oder Hypertonie, Bradykardie oder Tachykardie oder Herzrhythmusstörungen, Hypothermie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Hypersalivation, erhöhte LDH-, SGOT- und AP-Werte, Rhabdomyolyse, Tinnitus.

Therapie

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Unterstützende Maßnahmen und symptomatische Behandlung soll bei Komplikationen wie Hypotonie, Hypertonie, Krämpfen, gastrointestinalen Störungen und bei Atem- und Herz-Kreislaufdepression eingeleitet werden.

Da Lioresal hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, sollte reichlich Flüssigkeit verabreicht werden, eventuell gleichzeitige Gabe eines Diuretikums. Bei schweren Vergiftungsfällen, die mit Nierenversagen einhergehen, kann eine Hämodialyse sinnvoll sein (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskelrelaxanzien; Muskelrelaxanzien, andere zentral wirkende Mittel,

ATC Code: M03BX01, Baclofen

Baclofen, die Wirksubstanz von Lioresal, ist ein Derivat der Gamma-Aminobuttersäure (GABA). Lioresal ist ein hochwirksames Antispastikum mit spinalem Angriffspunkt. Sein Wirkungsmechanismus und seine pharmakologischen Eigenschaften unterscheiden sich von allen anderen Antispastika.

Wirkmechanismus

Baclofen dämpft die mono- und polysynaptische Reflex-Übertragung über eine Stimulierung der GABA_B-Rezeptoren und diese Stimulation hemmt andererseits die Freisetzung der exzitatorisch wirkenden Aminosäuren Glutamat und Aspartat.

Bei neurologischen Krankheiten, die mit Spastizität der Skelettmuskulatur einhergehen, werden nicht nur reflektorische Muskelkontraktionen günstig beeinflusst, sondern überdies auch schmerzhaftes Spasmen, Automatismen und Kloni deutlich vermindert. Lioresal fördert die Beweglichkeit des Patienten und befähigt ihn eher zur erhöhten Mobilität. Zur Unterstützung des Muskeltonus ist eine physiotherapeutische Bewegungstherapie erforderlich.

Baclofen hat eine antinozizeptive Wirkung. Die neuromuskuläre Erregungsübertragung wird durch Baclofen nicht beeinflusst. Daraus resultierende wesentliche Vorteile sind verbesserte Gehfähigkeit, Vorbeugung und Heilung

von Dekubitalulkus, sowie verbesserter Schlaf aufgrund der Beseitigung schmerzhafter Muskelspasmen. Außerdem kommt es zu einer Verbesserung der Blasen- und Sphinkterfunktion und zu einer Erleichterung der Katheterisierung, wodurch sich die Lebensqualität des Patienten verbessert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Baclofen, der Wirkstoff von Lioresal Tabletten, wird rasch und vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert.

Ungefähr $\frac{1}{2}$ - $1\frac{1}{2}$ Stunden nach oraler Verabreichung von 10, 20 und 30 mg Baclofen als Einzelgaben per os wurden Plasma-Spitzenkonzentrationen von ca. 180 bzw. 340 und 650 ng/ml gemessen. Die entsprechenden AUC-Werte, die proportional zur Dosierung ansteigen, betragen ca. 1149, 2350, 3350 ng·h/ml.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen von Baclofen liegt bei 0,7 l/kg Körpergewicht. Die Serum-Proteinbindung beträgt ca. 30% und ist konstant im Konzentrationsbereich von 10 ng/ml bis 300 µ/ml. Die Konzentrationen von Baclofen im Liquor cerebrospinalis sind ca. 8,5-fach niedriger als im Plasma.

Biotransformation

Baclofen wird nur in geringem Ausmaß metabolisiert. Der Hauptmetabolit β -(p-Chlorphenyl-4-Hydroxybuttersäure entsteht durch Desaminierung und ist pharmakologisch inaktiv.

Elimination

Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit von Baclofen liegt im Mittel bei 3-4 Stunden. Die Elimination von Baclofen erfolgt dominant in unveränderter Form. Innerhalb von etwa 72 Stunden werden annähernd 75% der Dosis renal eliminiert, ungefähr 5% dieser Menge in Form von Metaboliten. Der Rest der jeweiligen Dosis, davon 5% als Metaboliten, wird mit den Faeces ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Bei älteren Patienten ist die Pharmakokinetik nahezu die gleiche wie bei Patienten, jünger als 65 Jahre. Nach oraler Gabe einer Einzeldosis haben ältere Patienten eine langsamere Elimination, aber eine ähnliche systemische Baclofen Exposition im Vergleich zu Patienten unter 65 Jahren. Jedoch legt die Extrapolation dieser Ergebnisse auf die Therapie mit Mehrfachdosen nahe, dass es zwischen Patienten unter 65 Jahren und älteren Patienten keinen signifikanten Unterschied in der Pharmakokinetik gibt.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern (2 bis 12 Jahre) wurde nach oraler Verabreichung von 2,5 mg Lioresal für C_{max} 62,8±28.7ng/ml und für T_{max} ein Wert im Bereich von 0,95-2 Stunden gemessen. Die mittlere Plasma Clearance (CI) ist 315,9 ml/h/kg; das Verteilungsvolumen beträgt 2,58 L/kg und die Halbwertszeit ($T_{1/2}$) 5,10 Stunden.

Einschränkung der Leberfunktion

Für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion gibt es nach Anwendung von Lioresal keine pharmakokinetischen Daten. Jedoch spielt die Leber keine wesentliche Rolle für die Disposition von Baclofen und es ist daher unwahrscheinlich, dass die Pharmakokinetik bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion signifikant verändert wird.

Einschränkung der Nierenfunktion

Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gibt es nach Anwendung von Lioresal keine Daten aus kontrollierten klinischen Pharmakokinetikstudien. Baclofen wird weitgehend unverändert über die Nieren ausgeschieden. Die wenigen Plasmakonzentrations-Daten, die nur bei weiblichen Patienten unter chronischer

Hämodialyse oder kompensierten Nierenversagen erhoben wurden, weisen maßgeblich auf eine verminderte Clearance und eine erhöhte Baclofen Halbwertszeit bei diesen Patienten hin. Die Anpassung der Baclofen Dosis basierend auf ihren systemischen Werten sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Erwägung gezogen werden. Auch ist eine sofortige Hämodialyse eine wirksame Maßnahme, um Baclofen aus dem systemischen Blutkreislauf zu entfernen.

Klinische Studien

Es sind keine neueren klinischen Daten vorhanden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxizität

Es wurde bei Ratten gezeigt, dass oral verabreichtes Baclofen die Fertilität oder die postnatale Entwicklung bei nicht-maternal toxischen Dosierungen nicht beeinträchtigt. Baclofen ist bei Mäusen, Ratten und Kaninchen bei mindestens dem 2,1-fachen der maximalen oralen Dosis (mg/kg) von Erwachsenen nicht teratogen. Für **oral** verabreichtes Baclofen wurde mit etwa dem 8,3-fachen der maximalen oralen Dosis (mg/kg) für Erwachsene gezeigt, dass es die Häufigkeit von Omphalozelen (Ventralhernie) bei Rattenföten erhöht. Diese Anomalität wurde nicht bei Mäusen und Kaninchen beobachtet. Für **oral** verabreichtes Baclofen wurde ebenfalls gezeigt, dass es bei Dosen, die bei Ratten und Kaninchen auch zu einer maternalen Toxizität führt, verzögertes fötales Wachstum (Ossifikation der Knochen) verursacht.

Mutagenität und Karzinogenität

Baclofen zeigt kein mutagenes und genotoxisches Potential in Bakterien, Säugerzellen, Hefe und Chinese Hamster Zellen. Offensichtlich besitzt Baclofen keine mutagene Wirkung.

Eine 2-Jahre dauernde Studie an Ratten (**orale** Verabreichung bis zu 100 mg/kg Körpergewicht/Tag) zeigte, dass Baclofen nicht kanzerogen ist. Ein offensichtlich dosisabhängiger Anstieg der Inzidenz von Ovarialzysten und/oder hämorrhagischen Nebennieren bei der höchsten verwendeten Dosis (50-100 mg/kg) wurde bei weiblichen Ratten beobachtet, die zwei Jahre lang Baclofen erhielten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Siliciumdioxid
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat
Polyvidon
Weizenstärke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Lioresal 10 mg: 3 Jahre

Lioresal 25 mg: 4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lioresal 10 mg:

Blisterpackung aus PVC/Aluminium oder PVC/PE/PVDC/Aluminium mit 50 Tabletten und Bündelpackung mit 6x50 Tabletten.

HDPE-Flasche mit 50 Tabletten.

Lioresal 25 mg:

Blisterpackung aus PVC/Aluminium oder PVC/PE/PVDC/Aluminium mit 50 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Pharma GmbH, Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Lioresal 10 mg: 14892

Lioresal 25 mg: 14893

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24.09.1971

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23.09.2014

10. STAND DER INFORMATION

Lioresal 10 mg: 07/2024

Lioresal 25 mg: 07/2024

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig