

Fachinformation

## **1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Baclofen AL 25 mg Tabletten

## **2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Jede Tablette enthält 25 mg Baclofen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 112,5 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. Darreichungsform**

Tablette

Weiß, runde Tablette mit beidseitiger Kreuzbruchkerbe (Snap Tab).

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## **4. Klinische Angaben**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

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

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

### Kinder und Jugendliche

Baclofen ist angezeigt für Patienten im Alter von 0 bis <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 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**

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.

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

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 Behandlungsdauer (länger als 2 - 3 Monate) nur ausschleichend innerhalb von etwa 1-2 Wochen abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Dosierung**

Es gelten folgende allgemeine Dosierungsempfehlungen:

##### Erwachsene

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

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

##### Ältere Patienten (>65 Jahre)

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

##### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Baclofen vorsichtig und niedriger zu dosieren. Bei Hämodialysepatienten sind die Plasmaspiegel von Baclofen erhöht; daher sollte eine besonders niedrige Dosis (d.h. 5 mg täglich) verwendet werden.

Baclofen sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz im Endstadium nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle 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 zur Behandlung von Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Die Leber spielt bei der Verstoffwechselung von Baclofen nach oraler Verabreichung von Baclofen AL keine signifikante Rolle (siehe Abschnitt 5.2). Dennoch können durch Baclofen die Leberwerte steigen. Daher ist Baclofen bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht anzuwenden.

#### Kinder und Jugendliche (0 – <18 Jahre)

Die Behandlung sollte normalerweise mit einer sehr geringen Dosierung (entspr. ungefähr 0,3 mg/kg pro Tag), verteilt auf 2 - 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 0,75–2 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**

Die Tabletten können in 4 gleiche Teile geteilt werden.  
Die Tagesdosis wird auf 2 - 4 Einzelgaben verteilt.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Epilepsie und anderen zerebralen Anfallsleiden,
- terminaler Niereninsuffizienz.

Baclofen ist nicht geeignet für die Behandlung von Spastizität bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Parkinsonismus oder traumainduzierten zerebralen Erkrankungen.

#### **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-Trakts,
- 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 häufige 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.

## Kinder

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.

## Leberfunktionsstörung

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

## Nierenfunktionsstörung

Baclofen sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden und sollte Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nur verabreicht werden, wenn der erwartete Nutzen gegenüber dem potenziellen Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung).

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 früher Symptome einer Toxizität engmaschig überwacht werden.

Besondere Vorsicht ist erforderlich, wenn Baclofen mit Wirkstoffen oder

Arzneimitteln kombiniert wird, die die Nierenfunktion signifikant beeinträchtigen können. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht und die tägliche Dosis von Baclofen entsprechend angepasst werden, um einer Baclofen-Toxizität vorzubeugen. 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.

#### Körperhaltung und Balance

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

#### Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems

Porphyrie, Alkoholismus in der Anamnese, Hypertonie, Psychosen, Schizophrenie, Depressionen oder manische Störungen, Verwirrheitszustände oder 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. 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, drogensüchtiges Verhalten, Entwicklung von Toleranz.

#### Plötzliches Absetzen

Die Behandlung sollte immer (es sei denn es treten schwere Nebenwirkungen auf) schrittweise abgesetzt werden, indem die Dosierung über einen Zeitraum von etwa 1-2 Wochen sukzessive gesenkt wird. Angst und Verwirrheitszustand, Delirium, Halluzinationen, psychotische Störungen, Manie oder Paranoia, Konvulsionen (Status epilepticus), Dyskinesie, Tachykardie, Hyperthermie, Rhabdomyolyse und vorübergehende Verschlechterungen von Spastiken als

Rebound-Phänomen wurden bei plötzlichem Absetzen von Baclofen, insbesondere nach langfristiger Medikation, berichtet.

Nach intrauteriner Exposition gegenüber oral appliziertem Baclofen wurde über postnatale Konvulsion berichtet (siehe Abschnitt 4.6).

Nach dem abrupten Absetzen einer intrathekalen Formulierung von Baclofen 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.

#### 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, Myoklonus und Koma.

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

#### Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Baclofen AL nicht einnehmen.

Baclofen AL enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, 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, Opioide, sedierende Antidepressiva) kann es zu gegenseitiger Wirkungsverstärkung kommen. Insbesondere ist gleichzeitiger Alkoholenuss zu vermeiden, da die Wechselwirkungen mit Alkohol unvorhersehbar sind.

Die gleichzeitige Einnahme von Baclofen und Antihypertensiva kann zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen. In diesen Fällen ist daher eine besonders sorgfältige Blutdruckkontrolle erforderlich.

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.

Wirkstoffe oder Arzneimittel, die die Nierenfunktion erheblich beeinflussen,

können die Ausscheidung von Baclofen soweit reduzieren, dass mit toxischen Effekten gerechnet werden muss (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### *Frauen im gebärfähigen Alter*

Es gibt keine Daten, die eine Empfehlung zur Anwendung von Baclofen bei Frauen im gebärfähigen Alter unterstützen.

##### *Schwangerschaft*

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

Es liegen keine hinreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft, fetale oder postnatale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3).

Baclofen passiert die Plazenta und darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der erwartete Nutzen für die Mutter überwiegt die möglichen Risiken für das Kind.

Es wurde von einem Fall einer vermuteten Entzugsreaktion (generalisierte Konvulsionen) bei einem einwöchigen Kind berichtet, dessen Mutter Baclofen während der Schwangerschaft eingenommen hatte. Die Krämpfe, die nicht auf eine krampflösende Standardtherapie ansprachen, ließen innerhalb von 30 Minuten nach Baclofen-Gabe an das Kind nach.

##### *Stillzeit*

Bei Frauen, die Baclofen 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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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).

Das Auftreten von Nebenwirkungen ist dosisabhängig.

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.

|                                       |                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Erkrankungen des Immunsystems</u>  |                                                                                                                                                                 |
| Sehr selten:                          | Überempfindlichkeitsreaktionen                                                                                                                                  |
| <u>Psychiatrische Erkrankungen</u>    |                                                                                                                                                                 |
| Häufig:                               | Depression, Euphorie, Halluzinationen, Alpträume, Verwirrtheit (insbesondere bei älteren Patienten)                                                             |
| Selten:                               | Agitiertheit                                                                                                                                                    |
| <u>Erkrankungen des Nervensystems</u> |                                                                                                                                                                 |
| Sehr häufig:                          | Schläfrigkeit, Sedation (vor allem zu Beginn der Behandlung)                                                                                                    |
| Häufig:                               | Müdigkeit, Tremor, Ataxie, Kopfschmerzen, Schwindel, Schlafstörungen, Ermüdung, Atemdepression                                                                  |
| Selten:                               | Parästhesien, Dysarthrie                                                                                                                                        |
| Sehr selten:                          | (Akute) Enzephalopathie mit EEG-Veränderungen, Desorientiertheit, Tremor, Agitiertheit und Myoklonien. Nach Absetzen von Baclofen sind die Symptome reversibel. |

|                                                                     |                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                     | In einem Fall wurden reversible orofaciale Dyskinesien beobachtet.                                                                      |
| Nicht bekannt                                                       | Schlafapnoe-Syndrom*                                                                                                                    |
| <u>Augenerkrankungen</u>                                            |                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                             | Nystagmus, Akkommodationsstörungen, Sehstörungen                                                                                        |
| <u>Herzerkrankungen</u>                                             |                                                                                                                                         |
| Häufig:<br>Nicht bekannt:                                           | Palpitationen, abnehmende Herzleistung<br>Bradykardie                                                                                   |
| <u>Gefäßerkrankungen</u>                                            |                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                             | Hypotonie                                                                                                                               |
| <u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>                      |                                                                                                                                         |
| Sehr häufig:                                                        | Übelkeit                                                                                                                                |
| Häufig:                                                             | Würgen, Erbrechen, Mundtrockenheit, Diarrhö, Obstipation, Magen-Darm-Störungen, Brechreiz                                               |
| Selten:                                                             | Geschmacksstörungen, Bauchschmerzen                                                                                                     |
|                                                                     |                                                                                                                                         |
| <u>Leber- und Gallenerkrankungen</u>                                |                                                                                                                                         |
| Selten:                                                             | Leberfunktionsstörungen                                                                                                                 |
| <u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>           |                                                                                                                                         |
| Häufig:<br>Nicht bekannt:                                           | Exantheme, Hyperhidrosis<br>Urtikaria                                                                                                   |
| <u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</u>       |                                                                                                                                         |
| Häufig:                                                             | Muskelschwäche, Muskelschmerzen                                                                                                         |
| <u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>                         |                                                                                                                                         |
| Häufig:<br>Selten:                                                  | Blasenentleerungsstörungen (häufiges Wasserlassen, Bettnässen, Harnzwang)<br>Harnverhaltung                                             |
| <u>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</u>        |                                                                                                                                         |
| Selten:                                                             | Erektile Dysfunktion                                                                                                                    |
| <u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u> |                                                                                                                                         |
| Sehr selten:<br>Nicht bekannt:                                      | Hypothermie<br>Absetzerscheinungen (siehe Abschnitt 4.4)                                                                                |
| <u>Untersuchungen</u>                                               |                                                                                                                                         |
| Sehr selten:<br><br>Nicht bekannt:                                  | In einem Fall wurde über erhöhte Leberenzymwerte (SGOT, SGPT) berichtet, die dosisabhängig und reversibel waren.<br>Erhöhter Blutzucker |

\*Fälle von zentralem Schlafapnoe-Syndrom wurden im Zusammenhang mit Baclofen bei hohen Dosen ( $\geq 100$  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 dem

*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)*

anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

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

Außerdem können auftreten: Verwirrtheit, Halluzinationen, Agitiertheit, Konvulsionen, abnormales Elektroenzephalogramm (Burst-Suppression-Muster und triphasische Wellen, generalisierte Verlangsamung des EEG), Akkommodationsfehler, gestörter Pupillenreflex, generalisierte Muskelhypotonie, Myoklonien, Hyporeflexie oder Areflexie, periphere Vasodilatation, Hypotonie oder Hypertonie, Bradykardie oder Tachykardie oder Herzrhythmusstörung, Hypothermie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Hypersalivation, Leberenzym-, SGOT- und AP-Werte erhöht, 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 Blutdruckabfall, Hypertonie, Krämpfe, 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

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, Plasmaspiegel, Verteilung*

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  $270 \pm 62$  ng/ml (17 Probanden) ein. Die AUC-Werte verhalten sich proportional zur verabfolgten Dosis (6 Probanden). Bei älteren Patienten (69 - 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. Das Verteilungsvolumen beträgt 0,7 l/kg. Die Plasmaeiweißbindung liegt bei  $31 \pm 11\%$  und ist im Konzentrationsbereich 10 ng/ml - 0,3 mg/ml konstant.

Baclofen durchdringt nur in geringem Umfang die Blut-Hirn-Schranke. Die Substanz wird sehr langsam aus dem Zentralnervensystem rückverteilt. Selbst mit hohen Dosen werden nur geringe Konzentrationen in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) erreicht.

*Biotransformation, Elimination*

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

Razemisches Baclofen wird zu  $96 \pm 14\%$  renal eliminiert.

Die Eliminationshalbwertszeit des Razemats beträgt  $6,8 \pm 0,7$  h. Die renale Clearance stellt sich auf  $148 \pm 15$  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 verabfolgten 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 0,95–2 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 Verstoffwechselung 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 der systemischen Werte 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 Rattenfeten 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**

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Mikrokristalline Cellulose (E 460a), Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E 470b), Povidon K 25 (E 1201), Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551).

**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**

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen

Originalpackung mit 20, 50 und 100 Tabletten

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

**7. Inhaber der Zulassung**

ALIUD PHARMA GmbH  
Gottlieb-Daimler-Str. 19  
D-89150 Laichingen  
Telefon: 07333 9651-0  
Telefax: 07333 9651-6004  
info@aliud.de

**8. Zulassungsnummer**

54250.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. September 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Mai 2011

## **10. Stand der Information**

Juli 2024

## **11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig