

## 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 2–3 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 - 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 pro Tag und wird auf 2 - 4 Einzelgaben verteilt. Bei Patienten, die besonders empfindlich auf Arzneimittel reagieren, kann es von Vorteil sein mit einer niedrigeren Dosis (5 bis 10 mg) zu beginnen.

Die Tageshöchstdosis beträgt 75 mg; nur in seltenen Fällen - in der Regel unter stationären Bedingungen - sind Tagesdosen von

90 - 120 mg 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 Verstoffwechslung 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 (unter 18 Jahren)*

Die Behandlung sollte normalerweise mit einer sehr geringen Dosierung (entsprechend 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 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
- 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 u.U. 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 früher Symptome einer Toxizität engmaschig überwacht werden.

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

Porphyrrie, 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.

#### 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.

#### 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 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 2–3 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 gegenseitiger Wirkungsverstärkung kommen. Insbesondere ist gleichzeitiger Alkoholgenuß 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.

Arzneimittel oder Medizinprodukte, 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

##### 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.

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.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

##### Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen

##### Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depression, Euphorie, Halluzinationen, Alpträume, Verwirrtheit (insbesondere bei älteren Patienten)

Selten: Agitiertheit

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: 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\*, Enzephalopathie

Augenerkrankungen

Häufig: Nystagmus, Akkommodationsstörungen, Sehstörungen

Herzerkrankungen

Häufig: Palpitationen

Nicht bekannt: Bradykardie

Gefäßkrankungen

Häufig: Hypotonie

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 Unterhautzellgewebes

Häufig: Exantheme, Hyperhidrosis

Nicht bekannt: Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Atemdepression

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit

Sehr selten: Hypothermie

Nicht bekannt: Entzugssyndrom\*\* (siehe Abschnitt 4.4)

Untersuchungen

Häufig: Abnehmende Herzleistung

Sehr selten: In einem Fall wurde über erhöhte Leberenzymwerte (SGOT, SGPT) berichtet, die dosisabhängig und reversibel waren.

Nicht bekannt: Erhöhter Blutzucker

\* Fälle von zentralem Schlafapnoe-Syndrom wurden im Zusammenhang mit Baclofen bei hohen Dosen ( $\geq 100$  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: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Als Intoxikationszeichen können auftreten: Übelkeit, Erbrechen, Hypersalivation, Diarrhö, erhöhte Leberenzyme, Rhabdomyolyse, Tinnitus, Atemdepression, Halluzinationen, Verwirrtheit, Agitation, Konvulsion, Veränderungen im EEG (Burst-Suppression-Muster und triphasische Wellen, generalisierte Verlangsamung des EEG), veränderte Pupillenreflexe, generalisierte Muskelhypotonie, Myo-

klonus, Hypo- oder Areflexie, Blutdruckabfall oder -anstieg, Bradykardie, Tachykardie oder Herzrhythmusstörungen, Hypothermie, Enzephalopathie sowie Schläfrigkeit, Bewusstseinstörung bis zum Koma.

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

#### Pharmakodynamische Effekte

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  $270 \pm 62$  ng/ml (17 Probanden) ein. Die AUC-Werte verhalten sich proportional zur verabreichten 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 Füllungsstatus 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 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 <sup>14</sup>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.

#### Elimination

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

Die Eliminationshalbwertszeit des Racemats 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 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 0,95–2 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 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 2 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**

Keine besonderen Anforderungen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Mylan 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**

04.02.1999 / 08.02.2007

### **10. STAND DER INFORMATION**

August 2024

### **11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig