



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BACLOFENE DOC 25 mg compresse.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 25 mg di baclofene.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

La compressa è bianca, rotonda, piatta sui due lati, con una linea di frattura a croce su un lato.

Attraverso la linea di frattura a croce, la compressa può essere divisa in due dosi uguali. L'ulteriore suddivisione in quattro parti serve solo per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente, e non per dividerla in quattro dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### *Adulti*

Ipertonia spastica della muscolatura striata in corso di sclerosi a placche.

Ipertonia muscolare spastica nelle malattie del midollo spinale ad eziologia infettiva, degenerativa, traumatica, neoplastica o ignota: per esempio, paralisi spinale spastica, sclerosi laterale amiotrofica, siringomielia, mielite trasversa, paraplegia o paraparesi traumatica, stati di compressione del midollo.

Ipertonia muscolare spastica di origine cerebrale, specialmente in caso di encefalopatia infantile come pure a seguito di vasculopatia cerebrale o in corso di affezioni cerebrali di natura neoplastica o degenerativa.

##### *Popolazione pediatrica (0-18 anni)*

BACLOFENE DOC è indicato per il trattamento sintomatico della spasticità di origine cerebrale in pazienti da 0 a < 18 anni di età, specialmente nei casi dovuti a paralisi cerebrale infantile così come a seguito di accidenti cerebrovascolari o se in presenza di patologia cerebrale neoplastica o degenerativa.

BACLOFENE DOC è anche indicato per il trattamento sintomatico di spasmi muscolari che si verificano in malattie del midollo spinale di origine infettiva, degenerativa, traumatica, neoplastica o non nota come sclerosi multipla, paralisi spinale spastica, sclerosi laterale amiotrofica, siringomielia, mielite trasversa, paraplegia traumatica o paraparesi e compressione del midollo spinale.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La terapia deve essere sempre instaurata partendo da basse dosi, aumentandole gradualmente. Si raccomanda la dose minima utile per una risposta terapeutica ottimale. Occorre ricercare per ciascun paziente la posologia ottimale utile a ridurre gli stati clonici, la spasticità e gli spasmi in flessione o in estensione, ma evitando il più possibile l'insorgenza di eventi avversi.

Per prevenire un'eccessiva debolezza e cadute, BACLOFENE DOC deve essere impiegato con cautela qualora fosse necessaria la spasticità per il mantenimento della postura e per l'equilibrio nella locomozione, oppure qualora la spasticità fosse necessaria per il mantenimento della funzionalità. Mantenere un certo grado del tono muscolare può essere importante, anche per permettere alcuni spasmi occasionali utili a supportare la funzionalità circolatoria.

La dose giornaliera globale deve essere suddivisa, preferibilmente in 3 somministrazioni nell'adulto e 4 nei bambini. Se dopo 6-8 settimane dal raggiungimento del dosaggio massimo non è evidente un beneficio terapeutico, si deve decidere se è il caso di continuare la somministrazione di BACLOFENE DOC.

Il trattamento deve essere sempre sospeso gradatamente, riducendo progressivamente il dosaggio nell'arco di circa 1-2 settimane, ad eccezione dei casi in cui si siano verificati gravi effetti collaterali o in caso di sovradosaggio (vedere paragrafo 4.4).

##### *Adulti*

Di regola il trattamento deve essere iniziato con una dose di 5 mg somministrata 3 volte al giorno. Si deve procedere con cautela con la titolazione della dose, che deve essere incrementata, ogni 3 giorni, di 15 mg al giorno, suddivisi in 3 somministrazioni giornaliere, fino a raggiungere la posologia totale giornaliera ottimale. In alcuni pazienti particolarmente sensibili ai farmaci può essere consigliabile iniziare con una dose giornaliera più bassa (5 o 10 mg) e raggiungere tale dose più gradualmente (vedere paragrafo 4.4). Il dosaggio ottimale è generalmente compreso tra 30 e 80 mg al giorno. Dosi giornaliere da 100 a 120 mg possono essere somministrate a pazienti ospedalizzati accuratamente sorvegliati.

#### *Popolazione pediatrica (0-18 anni)*

Di solito, il trattamento deve essere iniziato con un dosaggio molto basso (corrispondente approssimativamente a 0,3 mg/Kg al giorno), frazionato in 2-4 dosi (preferibilmente in 4 dosi).

Il dosaggio deve essere incrementato con cautela, ad intervalli di circa 1 settimana, fino a che esso risulti sufficiente alle necessità individuali del bambino.

La dose giornaliera abituale per la terapia di mantenimento è compresa tra 0,75 e 2 mg/Kg di peso corporeo. La dose totale giornaliera non deve superare un massimo di 40 mg/die in bambini di età inferiore agli 8 anni. In bambini di età superiore a 8 anni può essere somministrata una dose massima giornaliera di 60 mg/die.

BACLOFENE DOC compresse non è adatto per l'uso in bambini di peso corporeo inferiore ai 33 Kg.

#### *Compromissione della funzionalità renale*

In pazienti con compromissione della funzionalità renale BACLOFENE DOC deve essere somministrato con cautela ed a dosi più basse. In pazienti sottoposti ad emodialisi cronica le concentrazioni di baclofene nel plasma sono elevate e quindi dovrebbe essere individuato un dosaggio particolarmente basso di BACLOFENE DOC, es. circa 5 mg al giorno.

In pazienti con insufficienza renale terminale, BACLOFENE DOC deve essere somministrato solo quando il beneficio atteso sia superiore al rischio potenziale. Tali pazienti devono essere strettamente monitorati per una diagnosi tempestiva dei segni e/o sintomi precoci di tossicità (es. sonnolenza, letargia) (vedere paragrafi 4.4 e 4.9).

#### *Compromissione della funzionalità epatica*

Non sono stati condotti studi in pazienti con compromissione della funzionalità epatica in terapia con BACLOFENE DOC. Il fegato non gioca un ruolo significativo nel metabolismo di baclofene dopo somministrazione orale (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia BACLOFENE DOC può provocare un innalzamento dei livelli degli enzimi epatici. BACLOFENE DOC deve essere prescritto con cautela in pazienti con compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4).

#### *Pazienti anziani (età ≥ 65 anni)*

Poiché gli effetti indesiderati si verificano con maggior probabilità in pazienti anziani, si raccomanda l'adozione di un cauto schema posologico e di un appropriato monitoraggio del paziente.

#### *Pazienti con stati spastici di origine cerebrale*

Poiché gli effetti indesiderati si verificano con maggior probabilità in pazienti con stati spastici di origine cerebrale, si raccomanda l'adozione di un cauto schema posologico e di un appropriato monitoraggio del paziente.

Nel caso in cui venga prescritto un dosaggio inferiore a 12,5 mg di baclofene, devono essere utilizzati altri medicinali a base di baclofene.

#### Modo di somministrazione

BACLOFENE DOC deve essere assunto durante i pasti con un po' di liquido.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ulcera peptica.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### *Disturbi psichiatrici e del sistema nervoso*

Il trattamento con BACLOFENE DOC può aggravare porfiria, storia di alcolismo, ipertensione, disturbi psicotici, schizofrenia, disturbi depressivi o maniacali, stati confusionali o morbo di Parkinson. I pazienti affetti da tali condizioni devono pertanto essere trattati con cautela e vanno tenuti sotto stretta sorveglianza.

Nei pazienti trattati con baclofene sono stati segnalati suicidi ed eventi correlati al suicidio. Nella maggior parte dei casi i pazienti presentavano fattori di rischio addizionali associati ad un maggiore rischio di suicidio, inclusi disturbi da uso di alcol, depressione e/o storia di precedenti tentativi di suicidio. La terapia farmacologica deve accompagnarsi a uno stretto controllo dei pazienti che presentano fattori di rischio addizionali per il suicidio. I pazienti (e coloro che se ne prendono cura) devono essere allertati circa la necessità di monitorare peggioramenti clinici, pensieri o comportamenti suicidi oppure cambiamenti insoliti nel comportamento e di consultare immediatamente il medico qualora si presentino tali sintomi.

Con baclofene sono stati segnalati casi di uso errato, abuso e dipendenza. Si deve usare cautela nei pazienti con una storia di abuso di sostanze. Il paziente deve essere strettamente monitorato per la manifestazione di sintomi da uso errato, abuso o dipendenza da baclofene, per es., aumento della dose, comportamento di ricerca di sostanza d'abuso, sviluppo di tolleranza.

### *Epilessia*

Particolare attenzione deve essere riservata ai pazienti epilettici, in quanto si potrebbe verificare un abbassamento della soglia convulsiva; sono stati segnalati episodi di crisi collegati all'interruzione del trattamento con baclofene o a sovradosaggio. Si consiglia di mantenere un'adeguata terapia anticonvulsiva e di controllare attentamente il paziente.

### *Altro*

BACLOFENE DOC deve essere usato con cautela nei pazienti con disturbi cerebrovascolari, con compromissione della funzionalità respiratoria o epatica.

### *Popolazione pediatrica*

Ci sono dati clinici molto limitati sull'uso di baclofene nei bambini di età inferiore ad un anno. L'uso in questa popolazione di pazienti deve essere basata sulla valutazione del medico del beneficio individuale e del rischio della terapia.

### *Compromissione della funzionalità renale*

BACLOFENE DOC deve essere somministrato con cautela in pazienti con compromissione della funzionalità renale e in pazienti con insufficienza renale terminale deve essere somministrato solo quando il beneficio atteso sia superiore al rischio potenziale (vedere paragrafo 4.2). Segni e sintomi neurologici di sovradosaggio, fra cui manifestazioni cliniche di encefalopatia tossica (per esempio confusione, disorientamento, sonnolenza e riduzione del livello di coscienza), sono stati osservati in pazienti affetti da compromissione della funzionalità renale che assumevano baclofene orale a dosi superiori a 5 mg al giorno e a dosi di 5 mg al giorno in pazienti con insufficienza renale terminale in trattamento con emodialisi cronica. I pazienti con compromissione della funzionalità renale devono essere attentamente monitorati per una rapida diagnosi dei primi sintomi di tossicità.

È necessaria una particolare cautela in caso di assunzione concomitante di BACLOFENE DOC con farmaci o medicinali che possono avere un impatto significativo sulla funzionalità renale. La funzionalità renale deve essere attentamente monitorata e il dosaggio giornaliero di BACLOFENE DOC opportunamente adeguato per prevenire una tossicità da baclofene.

In pazienti con grave tossicità da baclofene, oltre all'interruzione del trattamento può essere presa in considerazione, come trattamento alternativo, un'emodialisi non programmata. In questi pazienti l'emodialisi rimuove efficacemente baclofene dall'organismo, allevia i sintomi clinici di sovradosaggio ed abbrevia i tempi di recupero.

### *Disturbi urinari*

Dal trattamento con BACLOFENE DOC possono trovare giovamento disturbi neurogenici dello svuotamento della vescica.

Nei pazienti già affetti da ipertonia dello sfintere si può verificare una ritenzione acuta di urina; in questi casi si raccomanda cautela.

### *Test di laboratorio*

In rari casi si sono verificati innalzamenti dei livelli delle aspartato aminotransferasi, delle fosfatasi alcaline e della glicemia. Devono quindi essere eseguiti periodici controlli, soprattutto nei pazienti con disfunzioni epatiche o diabete mellito, per essere sicuri che il farmaco non provochi alcuna alterazione delle malattie di base.

### *Interruzione brusca della terapia*

Salvo si verificano gravi effetti avversi, il trattamento deve essere sospeso sempre in modo graduale, riducendo progressivamente il dosaggio nell'arco di circa 1-2 settimane. A seguito di un'interruzione brusca della terapia con baclofene, specialmente se di lunga durata, sono stati riportati ansietà e stati confusionali, delirio, allucinazioni, disturbi psicotici, maniacali o paranoici, convulsione (stato epilettico), discinesia, tachicardia, ipertermia, rabdomiolisi e un temporaneo peggioramento della spasticità noto come "fenomeno di rimbalzo".

Nei neonati, dopo esposizione intrauterina a baclofene orale, sono state segnalate reazioni da sospensione di farmaco, incluse convulsioni post natali (vedere paragrafo 4.6).

Con la formulazione intratecale di baclofene è stato riportato che le caratteristiche cliniche della sindrome da sospensione possono assomigliare a quelle osservate in caso di disreflessia autonoma, ipertermia maligna, sindrome neurolettica maligna o altre condizioni associate a stati ipermetabolici o rabdomiolisi diffusa.

### *Postura ed equilibrio*

BACLOFENE DOC deve essere impiegato con cautela qualora fosse necessaria la spasticità per il mantenimento della postura e per l'equilibrio nella locomozione (vedere paragrafo 4.2).

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Interazioni osservate da tenere in considerazione:

### *Levodopa/inibitore delle dopa-decarbossilasi (carbidopa)*

In pazienti con malattia di Parkinson in trattamento con baclofene e levodopa (da sola o in combinazione con un inibitore della dopa-decarbossilasi) sono stati riportati casi di confusione mentale, allucinazioni, cefalea, nausea e agitazione. È stato anche riportato un peggioramento dei sintomi di parkinsonismo. Pertanto si deve prestare cautela quando si somministrano contemporaneamente BACLOFENE DOC e levodopa/carbidopa.

### *Farmaci che provocano depressione del Sistema Nervoso Centrale (SNC)*

Quando BACLOFENE DOC viene somministrato in concomitanza ad altri farmaci che provocano depressione del SNC, inclusi altri rilassanti muscolari (come ad esempio tizanidina), ad oppioidi sintetici o ad alcol, può intensificarsi l'effetto sedativo (vedere paragrafo 4.7). Aumenta anche il rischio di depressione respiratoria. Inoltre è stata segnalata ipotensione con l'uso concomitante di morfina e baclofene intratecale. Nei pazienti con disfunzioni cardiopolmonari e debolezza dei muscoli respiratori si raccomanda un attento controllo della funzione respiratoria e cardiovascolare.

#### *Antidepressivi*

Durante il trattamento concomitante con antidepressivi triciclici, l'effetto di BACLOFENE DOC può essere potenziato, causando una spiccata ipotonia muscolare.

#### *Litio*

L'uso concomitante di baclofene orale e litio è risultato in un peggioramento dei sintomi ipercinetici. Pertanto si deve prestare cautela quando si somministrano contemporaneamente BACLOFENE DOC e litio.

#### *Antipertensivi*

Poiché un trattamento concomitante con antipertensivi può ulteriormente diminuire la pressione arteriosa, occorre aggiustare di conseguenza la dose dell'antipertensivo.

#### *Farmaci che riducono la funzionalità renale*

I farmaci o i medicinali che possono significativamente influenzare la funzionalità renale possono ridurre l'eliminazione di baclofene producendo effetti tossici (vedere paragrafo 4.4).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non esistono studi adeguati e controllati in donne in stato di gravidanza. Il baclofene attraversa la barriera placentare. Baclofene somministrato per via orale aumenta l'incidenza di onfalocele (ernia ombelicale) nei feti di ratti trattati ad alte dosi. Non sono stati osservati effetti teratogeni nel topo e nel coniglio (vedere paragrafo 5.3).

Pertanto BACLOFENE DOC non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che il beneficio atteso sia superiore al rischio potenziale per il feto.

Nei neonati, dopo esposizione intrauterina a baclofene orale, sono state segnalate reazioni da sospensione di farmaco, incluse convulsioni post natali (vedere paragrafo 4). E' stato segnalato un caso di sospetta reazione da interruzione (convulsioni generalizzate) in un neonato di una settimana la cui madre aveva assunto baclofene durante la gravidanza. Le convulsioni, che erano refrattarie a diversi anticonvulsivanti, sono cessate entro 30 minuti dalla somministrazione di baclofene al neonato.

#### Allattamento

Nelle madri trattate con baclofene a dosi terapeutiche la sostanza attiva passa nel latte materno, ma in quantità talmente ridotte che non si prevedono effetti indesiderati per il lattante.

#### Fertilità

Non ci sono dati disponibili sull'effetto di baclofene sulla fertilità umana.

Nei ratti trattati con dosi non tossiche baclofene non ha pregiudicato la fertilità sia maschile che femminile.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

BACLOFENE DOC può essere associato a effetti indesiderati quali capogiri, sedazione, sonnolenza e compromissione della capacità visiva (vedere paragrafo 4.8) che possono ridurre la capacità di reazione del paziente. I pazienti che hanno presentato tali eventi avversi devono essere avvisati di astenersi dal guidare e dall'utilizzare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati si verificano soprattutto all'inizio della terapia (es. sedazione, sonnolenza), quando il dosaggio viene aumentato troppo rapidamente, oppure quando sono impiegate alte dosi o se il paziente è anziano. Essi sono comunque spesso transitori e possono essere eliminati o attenuati riducendo il dosaggio, e raramente sono tanto gravi da rendere necessaria l'interruzione del trattamento. Nei pazienti con storia di malattie psichiatriche o con disturbi circolatori cerebrali (per es. infarto cerebrale) e nei pazienti anziani le reazioni possono essere più gravi.

In pazienti epilettici, si può osservare una diminuzione della soglia convulsiva e attacchi convulsivi.

Alcuni pazienti hanno mostrato aumento della spasticità muscolare come reazione paradossa al trattamento.

E' noto che molti degli effetti secondari segnalati sono associabili alla malattia di base trattata.

Le reazioni avverse (Tabella 1) sono elencate secondo la convenzione MedDRA sulla frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1**

<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Molto comune	Sedazione, sonnolenza
Comune	Capogiri, atassia, tremore, cefalea, nistagmo
Raro	Parestesia, disartria, disgeusia
Non nota	Sindrome da apnea del sonno*
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Comune	Compromissione della capacità visiva, disturbi dell'accomodazione
<b>Patologie cardiache</b>	
Comune	Gittata cardiaca diminuita
Non nota	Bradycardia
<b>Patologie vascolari</b>	
Comune	Ipotensione
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Molto comune	Nausea
Comune	Malessere gastrointestinale, stipsi, diarrea, conati di vomito, vomito, secchezza delle fauci
Raro	Dolore addominale
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Raro	Funzionalità epatica anormale
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Comune	Eruzione cutanea, iperidrosi
Non nota	Orticaria
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Comune	Pollachiuria, enuresi, disuria
Raro	Ritenzione urinaria
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
Raro	Disfunzione erettile
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Comune	Depressione respiratoria
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Comune	Stato confusionale, allucinazioni, depressione, insonnia, stato euforico, incubi
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Comune	Debolezza muscolare, mialgia
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Comune	Affaticamento
Molto raro	Ipotermia
Non nota	Sindrome da astinenza** (vedere paragrafo 4.4)
<b>Esami diagnostici</b>	
Non nota	Aumento della glicemia

\* Casi di sindrome centrale da apnea del sonno sono stati osservati con baclofene a dosi elevate ( $\geq 100$  mg) in pazienti dipendenti dall'alcol.

\*\* Dopo esposizione intrauterina a baclofene orale, sono state anche segnalate reazioni da sospensione di farmaco, incluse convulsioni post natali.

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### *Segni e sintomi*

Principalmente si osservano segni di depressione nervosa centrale, quali sonnolenza, diminuzione dello stato di coscienza, depressione respiratoria, coma.

E' anche possibile che si manifestino confusione, allucinazioni, agitazione, convulsione, elettroencefalogramma anormale (pattern di burst suppression e onde trifasiche), disturbo dell'accomodazione, riflesso pupillare alterato; tinnito; ipotonia muscolare generalizzata, mioclonia, iporefflessia o arefflessia; vasodilatazione periferica, ipotensione o ipertensione, bradicardia, tachicardia o aritmia cardiaca; ipotermia; nausea, vomito, diarrea, ipersecrezione salivare; enzimi epatici aumentati; rhabdmiolisi. Pazienti con insufficienza renale possono sviluppare segni di overdose anche a basse dosi di baclofene per via orale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4)

La contemporanea assunzione di sostanze o di farmaci attivi sul SNC (per es. alcol, diazepam, antidepressivi triciclici) può provocare un peggioramento della sindrome da iperdosaggio.

### Trattamento

Non è noto un antidoto specifico.

Per complicazioni quali ipotensione, ipertensione, convulsioni, disturbi gastrointestinali e depressione respiratoria o cardiovascolare, devono essere intraprese misure a supporto e trattamento sintomatico.

Dopo l'ingestione di un quantitativo potenzialmente tossico, deve essere preso in considerazione il carbone attivo, soprattutto nel primo periodo dopo l'ingestione.

La decontaminazione gastrica (es.: lavanda gastrica) deve essere presa in considerazione, caso per caso, soprattutto nel primo periodo (60 minuti) dopo l'ingestione di un iperdosaggio potenzialmente rischioso per la sopravvivenza. Pazienti comatosi o con convulsioni devono essere intubati prima della decontaminazione gastrica.

Poichè il farmaco viene eliminato principalmente per via renale, si raccomanda di aumentare l'apporto di liquidi ed eventualmente di somministrare un diuretico. L'emodialisi (a volte non programmata) può essere utile in caso di avvelenamento grave associato ad insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4).

In caso di convulsioni somministrare diazepam e.v. con cautela.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: miorilassanti ad azione centrale, codice ATC: M03B X01.

#### Meccanismo d'azione

BACLOFENE DOC è un antispastico molto efficace; il baclofene, infatti, deprime il riflesso di trasmissione monosinaptico e polisynaptico nel midollo spinale probabilmente stimolando i recettori GABA-B, che inibiscono il rilascio degli aminoacidi eccitatori, glutammato e aspartato.

#### Effetti farmacodinamici

La trasmissione neuromuscolare non è influenzata dal baclofene. La sostanza attiva esercita un'azione antinocicettiva. Nei disturbi neurologici associati a spasmi dei muscoli scheletrici, l'effetto clinico di BACLOFENE DOC assume la forma di un'azione benefica sulle contrazioni del riflesso muscolare e migliora in modo marcato lo spasmo doloroso, l'automatismo ed il clono. BACLOFENE DOC migliora la mobilità del paziente, facilitando le attività quotidiane e la fisioterapia. La prevenzione e la cura delle piaghe da decubito, ed il miglioramento della qualità del sonno (dovuto all'eliminazione degli spasmi muscolari dolorosi) e della funzione della colecisti e dello sfintere, sono stati osservati come effetti indiretti del trattamento con BACLOFENE DOC, che scaturisce in una migliore qualità di vita per il paziente. Il baclofene stimola la secrezione dell'acido gastrico.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

Il baclofene viene rapidamente e completamente assorbito dal tratto gastrointestinale.

Dopo somministrazione orale in dose singola di 10, 20 e 30 mg di baclofene, i picchi di concentrazione plasmatica si ottengono rispettivamente a circa 180, 340 e 650 nanogrammi/ml e sono registrati dopo 0,5 - 1,5 ore. Le corrispondenti aree sotto la curva sono proporzionali alla dose.

#### Distribuzione

Il volume di distribuzione del baclofene è di 0,7 L/kg. Il legame alle proteine plasmatiche è di circa il 30% ed è costante nel range di concentrazione da 10 nanogrammi/ml a 300 microgrammi/ml. Nel liquido cerebrospinale si hanno concentrazioni di sostanza attiva circa 8,5 volte inferiori rispetto a quelle plasmatiche.

#### Biotrasformazione

Il baclofene è metabolizzato solo in piccola parte. Il principale metabolita, acido  $\beta$  (p-clorofenil)-4-idrossibutirrico, ottenuto per deaminazione, è farmacologicamente inattivo.

#### Eliminazione

L'emivita plasmatica del baclofene è di circa 3-4 ore. Il baclofene viene eliminato principalmente in forma immodificata. Entro 72 ore circa il 75% della dose viene eliminata per via renale, circa il 5% di questa quantità è sotto forma di metaboliti. Il rimanente della dose, incluso il 5% dei metaboliti, è escreto con le feci.

#### Popolazioni speciali

##### *Pazienti anziani (età $\geq$ 65 anni)*

Virtualmente la farmacocinetica nei pazienti anziani è la stessa di quella che si riscontra nei pazienti al di sotto dei 65 anni. Dopo la somministrazione di una singola dose orale, i pazienti anziani hanno un'eliminazione più lenta ma un'esposizione sistemica del baclofene simile a quella degli adulti al di sotto dei 65 anni. L'estrapolazione dei risultati ottenuti con il trattamento con dosi ripetute suggerisce che non ci sono differenze significative tra i pazienti al di sotto dei 65 anni e i pazienti anziani.

### *Popolazione pediatrica*

In seguito a somministrazione orale di 2,5 mg di baclofene compresse in bambini di età compresa tra 2 e 12 anni, sono stati riportati valori di C<sub>max</sub> pari a 62,8±28,7 nanogrammi/ml, valori di T<sub>max</sub> compresi tra 0,95-2 ore, un valore medio di clearance plasmatica di 315,9 ml/h/kg, volume di distribuzione pari a 2,58 l/kg e emivita pari a 5-10 ore.

### *Compromissione della funzionalità epatica*

Non ci sono dati di farmacocinetica disponibili in pazienti con compromissione della funzionalità epatica in terapia con baclofene. Tuttavia, poiché il fegato non gioca un ruolo significativo nel metabolismo di baclofene, è improbabile che la farmacocinetica di baclofene sia modificata in modo clinicamente significativo nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica.

### *Compromissione della funzionalità renale*

Non ci sono studi controllati di farmacocinetica clinica in pazienti con compromissione della funzionalità renale in terapia con baclofene. Baclofene viene eliminato prevalentemente immodificato nelle urine. Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale si deve prendere in considerazione un aggiustamento del dosaggio di baclofene in base ai suoi livelli sistemici; la tempestiva emodialisi è un mezzo efficace per rimuovere il baclofene in eccesso nel circolo sistemico.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### Tossicità riproduttiva

Nel ratto baclofene, somministrato per via orale a dosi non tossiche per la madre, non ha mostrato di provocare effetti indesiderati sulla fertilità o sullo sviluppo postnatale. Baclofene somministrato per via orale ha mostrato di aumentare l'incidenza di onfalocele (ernia ombelicale) nei feti di ratti trattati con dosi superiori di circa 8,3 volte la dose massima orale (espressa in mg/kg) raccomandata per l'uso nell'uomo. Questa anomalia non è stata osservata nel topo e nel coniglio. Baclofene somministrato per via orale ha mostrato di causare ritardo nella crescita fetale (ossificazione delle ossa) a dosi che hanno determinato anche tossicità per la madre nel ratto e nel coniglio.

### Mutagenesi e carcinogenesi

Dai test condotti in batteri, cellule di mammifero, lieviti e Hamster cinese il potenziale mutageno e genotossico di baclofene è risultato negativo. I dati disponibili suggeriscono che è improbabile che baclofene possieda potenziale mutageno.

Baclofene non ha mostrato potenziale cancerogeno in uno studio di 2 anni condotto nel ratto. In femmine di ratti trattate per 2 anni con baclofene a dosi massime (50 - 100 mg/kg) si è verificato un aumento apparentemente correlato alla dose nell'incidenza di cisti ovariche e di ipertrofia e/o emorragia delle ghiandole surrenali.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina, amido di mais, povidone, magnesio stearato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Questo medicinale è confezionato in blister in PVC/alluminio, in confezione da 50 compresse.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 - 20121 Milano - Italia.

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 048166019 - 25 mg compresse - 50 compresse in blister PVC/AL.

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Ottobre 2021.

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Novembre 2021