

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Baclofen SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 0,05 mg Baclofen.

1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 3,5 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose Injektionslösung mit pH 5,0–7,0 und einer Osmolarität von 260–320 mOsmol/l.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**Erwachsene

Zum Testen des Ansprechens auf eine intrathekale Baclofen-Anwendung bei schwerer chronischer Spastizität in Zusammenhang mit Multipler Sklerose, nach Verletzungen des Rückenmarks oder zerebraler Genese, die mit einer Standardtherapie nicht erfolgreich behandelt werden kann.

Kinder und Jugendliche (4 bis < 18 Jahre)
Baclofen SUN ist angezeigt bei Patienten im Alter von 4 bis < 18 Jahren mit schwerer chronischer Spastizität zerebraler Genese oder mit Ursprung im Rückenmark (in Zusammenhang mit Verletzungen, Multipler Sklerose oder anderen Erkrankungen des Rückenmarks), die auf oral angewendete Antispastika (einschließlich oralem Baclofen) nicht ansprechen und/oder bei denen bei wirksamen oralen Dosierungen nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der AnwendungArt der Anwendung

Die Wirksamkeit von Baclofen SUN wurde in klinischen Studien, die unter Verwendung des SynchroMed®-Infusionssystems durchgeführt wurden, nachgewiesen. Dabei handelt es sich um ein Verabreichungssystem mit nachfüllbarem Reservoir, das subkutan, in der Regel in die Bauchdecke, implantiert wird. Das Gerät ist durch einen intrathekalen Katheter, der ebenfalls subkutan verläuft, mit dem Subarachnoidalraum verbunden. Gesicherte Erfahrungen mit anderen implantierbaren Pumpensystemen liegen bisher nicht vor.

Die intrathekale Anwendung von Baclofen durch ein implantiertes Abgabesystem sollte nur von Ärzten mit dem notwendigen Wissen und der entsprechenden Erfahrung durchgeführt werden. Spezifische Anleitungen für die Implantation, die Programmierung und/oder das Nachfüllen der implantierbaren Pumpe sind über den Hersteller der Pumpe erhältlich und müssen streng befolgt werden.

Dosierung Baclofen SUN ist zur Anwendung in einzelnen Bolus-Test-Dosen vorgesehen (über einen Spinalkatheter oder

Lumbalpunktion) und – zur Langzeitanwendung – in implantierbaren Pumpen, die für die kontinuierliche Abgabe von intrathekalem Baclofen in den Intrathekalraum geeignet sind (EU zertifizierte Pumpen). Um das optimale Dosierungsschema festzulegen muss sich jeder Patient vor der Dauerbehandlung einer anfänglichen Testphase mit intrathekalen Bolusgabe gefolgt von einer sehr sorgfältigen individuellen Dosistitration unterziehen.

Die Test-, Implantations- und Dosierungsphasen der intrathekalen Behandlung sind stationär unter engmaschiger Überwachung durch entsprechend fachlich qualifizierte Ärzte in Zentren mit spezieller Erfahrung durchzuführen. Wegen möglicher lebensbedrohlicher Zwischenfälle oder schwerwiegender Nebenwirkungen sollte die entsprechende intensivmedizinische Ausstattung unmittelbar verfügbar sein.

Um das optimale Dosierungsschema von Baclofen SUN festzulegen, erhält jeder Patient vor der Dauerbehandlung während einer anfänglichen Testphase über einen intrathekalen Katheter oder eine Lumbalpunktion eine Bolusinjektion mit 0,05 mg/1 ml Baclofen SUN, gefolgt von einer sehr vorsichtigen individuellen Dosisanpassung. Die großen Unterschiede zwischen den Patienten in der therapeutisch wirksamen Dosierung machen dieses Vorgehen erforderlich. Eine Langzeitbehandlung wird durch eine implantierbare Pumpe zur kontinuierlichen Abgabe von Baclofen-Lösung in die Zerebrospinal-Flüssigkeit durch den Einsatz von Baclofen SUN 10 mg/20 ml oder Baclofen SUN 10 mg/5 ml Infusionslösung erreicht.

Vor der Anwendung von Baclofen SUN bei Patienten mit posttraumatischer Spastizität sollte der Subarachnoidalraum mittels Myelographie untersucht werden. Falls radiologische Anzeichen einer Arachnoiditis gefunden werden, sollte von einer Behandlung mit Baclofen SUN abgesehen werden.

Vor der Anwendung von Baclofen SUN muss die Lösung auf Klarheit und Farblosigkeit überprüft werden. Nur klare, praktisch partikelfreie Lösung darf verwendet werden. Falls Ausflockungen oder Verfärbungen auftreten, darf die Lösung nicht verwendet werden; sie ist zu verwerfen.

Die in der Ampulle enthaltene Lösung ist stabil, isotonisch, pyrogen- und antioxidansfrei, und hat einen pH von 5–7.

Jede Ampulle ist nur zum einmaligen Gebrauch vorgesehen.

Baclofen SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung

Testphase (unter stationären Bedingungen)

Vor Beginn der Dauerinfusion mit Baclofen SUN muss die Reaktion des Patienten auf Baclofen in einer Testphase geprüft werden. Dazu wird Baclofen SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung verwendet. Die Testdosis wird in der Regel über einen intrathekalen Katheter oder mittels Lumbalpunktion **unverdünnt** verabreicht. Die übliche Testdosis beträgt 25 Mikrogramm bis 50 Mikrogramm Baclofen entsprechend ½–1 Ampulle Baclofen SUN 0,05 mg/1 ml. Bei Kindern wird

eine Testdosis von 25 Mikrogramm empfohlen. Die Dosis sollte unter Vermischung mit dem Liquor (Barbotage) innerhalb von 1 Minute (oder länger) verabreicht werden. In Abständen von jeweils 24 Stunden kann die Dosierung dann in Schritten von jeweils 25 Mikrogramm bis zu einer maximalen Testdosis von 100 Mikrogramm wie folgt gesteigert werden:

Tabelle 1

Baclofen SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung	
Testdosis [µg Baclofen]	ml Lösung entsprechend Anzahl Ampulle(n)
25 Mikrogramm	0,5 ml = ½ Ampulle
50 Mikrogramm	1,0 ml = 1 Ampulle
75 Mikrogramm	1,5 ml = 1½ Ampullen
100 Mikrogramm	2,0 ml = 2 Ampullen

Nach jeder Bolusinjektion muss der Patient 4–8 Stunden überwacht werden.

Die Wirkung einer intrathekalen Einzeldosis setzt in der Regel ½–1 Stunde nach der Applikation ein. Der maximale spasmolytische Effekt tritt ungefähr 4 Stunden nach der Verabreichung ein und hält 4–8 Stunden an. Die Zeitspanne bis zum Wirkungseintritt, der maximalen Wirkung und die Wirkdauer sind von Patient zu Patient verschieden und abhängig von der Dosis, der Schwere der Symptome und der Art und der Geschwindigkeit der Verabreichung. Es muss eine klinisch relevante Reduktion des Muskeltonus oder der Frequenz oder des Schweregrades von Spasmen nachweisbar sein, um die Reaktion auf das Ansprechen der Behandlung zu bewerten. Wenn eine Testdosis von 2 Ampullen Baclofen SUN 0,05 mg/1 ml (entsprechend 100 Mikrogramm Baclofen) nicht ausreicht, sollte die Dosierung nicht weiter erhöht werden, und die Behandlung nicht als kontinuierliche intrathekale Infusion fortgesetzt werden.

Die Verträglichkeit der Testdosis kann individuell schwanken. Da bereits bei einer Test-Einzeldosis von 25 Mikrogramm Baclofen bei einem Patienten Überdosierungserscheinungen (Koma) aufgetreten sind, sollte die Einleitung der Behandlung nur unter stationären Bedingungen bei unmittelbarer Verfügbarkeit intensivmedizinischer Maßnahmen erfolgen.

Spezielle Patientengruppen

Bei Patienten mit verlangsamter Liquorzirkulation z. B. entzündlich oder traumatisch bedingte Passagebehinderung, kann die verlangsamte Ausbreitung von Baclofen SUN die antispastische Wirksamkeit verringern und unerwünschte Wirkungen verstärken (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörungen

Es wurden keine Studien mit Baclofen zur Behandlung von Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss unter Umständen die Dosierung entsprechend der klinischen Situation bzw. dem Grade der verminderten renalen Clearance verringert werden.

Leberfunktionsstörungen

Es wurden keine Studien mit Baclofen zur Behandlung von Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen, da die Leber bei der Verstoffwechselung von Baclofen nach intrathekalen Verabreichung von Baclofen keine signifikante Rolle spielt. Es ist deshalb nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die systemische Exposition gegenüber dem Arzneimittel beeinflusst (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Erfahrung bei Kindern unter 6 Jahren ist begrenzt.

Baclofen wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 4 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit.

Die initiale Testdosis für eine Lumbalpunktion bei Patienten zwischen 4 und 18 Jahren sollte je nach Alter und Größe des Kindes 25–50 Mikrogramm/Tag betragen. Bei Patienten, die nicht ansprechen, kann alle 24 Stunden eine Dosiserhöhung um 25 Mikrogramm/Tag vorgenommen werden. Die Testhöchstdosis sollte bei pädiatrischen Patienten 100 Mikrogramm/Tag nicht überschreiten.

Ältere Patienten

Im Rahmen klinischer Studien wurden einige Patienten über 65 Jahre mit Baclofen SUN behandelt, ohne dass spezielle Probleme beobachtet wurden. Die Erfahrung mit Baclofen Tabletten zeigt jedoch, dass in dieser Patientengruppe unerwünschte Wirkungen häufiger auftreten können. Ältere Patienten sollte daher hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Wirkungen sorgfältig überwacht werden.

Unterbrechen der Behandlung

Die Behandlungsdauer ist nicht begrenzt.

Außer in Notfällen infolge von Überdosierung oder nach dem Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen sollte die Behandlung immer mit schrittweiser Dosisreduktion beendet werden. Baclofen SUN darf nicht abrupt abgesetzt werden. Bei einer abrupten Unterbrechung der intrathekalen Anwendung von Baclofen können unabhängig von der Ursache des Abbrechens Komplikationen wie hohes Fieber, Veränderungen des Geisteszustandes, vermehrte Spastizität als Rebound-Effekt und Muskelstarre auftreten; diese können in seltenen Fällen bis zu Krampfanfällen/Status epilepticus, Rhabdomyolyse, Multiorganversagen und Tod führen (siehe Abschnitt 4.4).

Ein abruptes Absetzen von Baclofen SUN, besonders bei Dosen, die über dem normalen Bereich liegen, kann zu einer intolerablen Verstärkung der Spastik führen. Abruptes Absetzen von Baclofen Tabletten führte auch zu Verwirrung, Sinnestäuschungen, Verstimmungszuständen mit Halluzinationen, Krampfanfällen/Status epilepticus, und manchmal verstärkter Spastik, vor allem nach Langzeittherapie.

Absetzerscheinungen

Bei einer abrupten Unterbrechung der intrathekalen Anwendung von Baclofen können unabhängig von der Ursache Komplikationen wie hohes Fieber, Veränderungen des

Geisteszustandes, vermehrte Spastik als Rebound-Effekt und Muskelstarre auftreten; diese können in seltenen Fällen zu Krampfanfällen/Status epilepticus, Rhabdomyolyse, Multiorganversagen und Tod führen (siehe Abschnitt 4.4).

Absetzerscheinung können möglicherweise mit den Symptomen einer Überdosierung verwechselt werden. Sie erfordern ebenso eine stationäre Behandlung des Patienten.

Therapie beim Auftreten von Absetzerscheinungen

Eine schnelle, korrekte Diagnose und die Behandlung in einer notfallmedizinischen oder intensivmedizinischen Einrichtung sind wichtig, um die möglicherweise lebensbedrohlichen zentralnervösen und systemischen Auswirkungen des Entzugs von intrathekalem Baclofen zu verhindern (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Baclofen SUN darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Therapie-resistenter Epilepsie.

Baclofen SUN sollte nur in den Subarachnoidalraum verabreicht werden. Baclofen SUN darf nicht intravenös, intramuskulär, subkutan oder epidural verabreicht werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Baclofen SUN darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:

- verlangsamter Liquorzirkulation aufgrund einer Passagebehinderung,
- Epilepsie oder anderen zerebralen Anfallsleiden,
- bulbärparalytischen Symptomen oder partiellen Lähmungen der Atemmuskulatur,
- akuten oder chronischen Verwirrheitszuständen,
- psychotischen Zuständen, Schizophrenie oder Parkinsonkrankheit,
- einer Dysreflexie des autonomen Nervensystems in der Vorgeschichte,
- zerebrovaskulärer oder respiratorischer Insuffizienz,
- vorbestehender Sphinkterhypertrophie der Blase,
- eingeschränkter Nierenfunktion,
- peptischen Ulzera,
- schweren Leberfunktionsstörungen.

Bei Patienten, deren Spastik durch eine Kopfverletzung bedingt ist, wird empfohlen, die Langzeitbehandlung mit Baclofen SUN erst zu beginnen, wenn die Symptome der Spastizität stabil sind (d.h. frühestens 1 Jahr nach der Verletzung).

Kinder sollten zur Implantation der Pumpe zur chronischen Infusion ausreichend Körpergewicht aufweisen. Baclofen SUN sollte bei pädiatrischen Patienten nur durch Fachärzte mit dem notwendigen Wissen und der entsprechenden Erfahrung verschrieben werden. Es stehen nur sehr begrenzt klinische Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Baclofen SUN bei Kindern unter 4 Jahren zur Verfügung.

Die Test-, Implantations- und Dosisanpassungsphasen der intrathekalen Behandlung müssen stationär unter enger medizinischer Überwachung durch entsprechend fachlich qualifizierte Ärzte in Zentren mit spezieller Erfahrung durchgeführt werden, um eine kontinuierliche Überwachung der Patienten sicherzustellen.

Aufgrund möglicher lebensbedrohlicher Zwischenfälle oder schwerwiegender Nebenwirkungen sollte die entsprechende intensivmedizinische Ausstattung unmittelbar verfügbar sein. Vor Beginn der Behandlung sollten entsprechende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Bei einer abrupten Unterbrechung der intrathekalen Anwendung von Baclofen, können unabhängig von der Ursache des Absetzens Komplikationen wie hohes Fieber, Veränderungen des Geisteszustandes, erhöhte Spastizität als Rebound-Effekt, und Muskelstarre auftreten; diese können in seltenen Fällen zu Krampfanfällen/Status epilepticus, Rhabdomyolyse, multiplem Organversagen oder Tod führen.

Vor dem Beginn der Behandlung mit Baclofen SUN sollte eine unbefriedigende Behandlung mit anderen Antispastika schrittweise abgesetzt werden.

Medizinisches Umfeld

Die erstmalige intrathekale Applikation, die Implantation des Infusionssystems und die erste Infusion und Dosiseinstellung von Baclofen SUN sind mit Risiken wie ZNS-Dämpfung, Herz-Kreislauf-Kollaps und respiratorischer Insuffizienz verbunden. Diese Schritte müssen daher stationär bei Verfügbarkeit intensivmedizinischer Maßnahmen und unter Beachtung der Hinweise zur Dosierung durchgeführt werden. Die notwendige Ausrüstung und das Personal zur sofortigen Durchführung von Reanimationsmaßnahmen im Fall von lebensbedrohlichen Symptomen einer schweren Überdosierung muss zur Verfügung stehen. Der behandelnde Arzt muss über spezielle Erfahrungen im Umgang mit der intrathekalen Applikation und den entsprechenden Infusionssystemen verfügen.

Überwachung der Patienten

Der Patient muss engmaschig überwacht werden bis sein Zustand stabil ist. Der behandelnde Arzt, der Patient und das Krankenhauspersonal sowie andere an der Betreuung des Patienten beteiligte Personen müssen über die Risiken dieser Behandlungsmethode ausreichend informiert sein. Besonders die Symptome einer Überdosierung oder eines abrupten Absetzens, die in diesen Fällen zu ergreifenden Maßnahmen und die Pflege der Pumpe und der Implantationsstelle müssen bekannt sein.

Testphase

Nach Applikation der initialen Testdosen sollten respiratorische und kardiovaskuläre Funktionen sorgfältig überwacht werden. Dies gilt besonders für Patienten mit Herz- oder Lungenerkrankungen und mit einer

Schwäche der Atemmuskulatur. Bei Patienten, die gleichzeitig Benzodiazepine oder Opiate erhalten, ist auf ein erhöhtes Risiko der Atemdepression zu achten.

Die Patienten sollten vor der Testphase mit Baclofen SUN 0,05 mg/1 ml infektionsfrei sein, da systemische Infektionen die Beurteilung der Reaktion des Patienten auf die intrathekale Bolusinjektion beeinflussen können.

Zusätzliche Hinweise zur Dosisanpassung
Gelegentlich ist eine gewisse Spastizität erforderlich, um die Körperhaltung und das Gleichgewicht oder sonstige Funktionen aufrechtzuerhalten. Um übermäßige Schwäche zu vermeiden und so den Patienten vor Stürzen zu bewahren, sollte Baclofen SUN in diesen Fällen mit Vorsicht angewendet werden. Ein gewisser Muskeltonus und gelegentliche Spasmen können notwendig sein, um die notwendigen Kreislauffunktionen aufrecht zu erhalten und tiefe Venenthrombosen zu verhindern.

Absetzerscheinungen

Das abrupte Absetzen von Baclofen SUN kann sich unabhängig von der Ursache selbst in erhöhter Spastizität als Rebound-Effekt, Pruritus, Parästhesie (Kribbeln oder Brennen) und Hypotension zeigen. Dies kann zu Komplikationen wie einer übersteigerten Aktivität mit schnellen und unkontrollierten Spasmen, zu einer erhöhten Körpertemperatur führen und zu Symptomen, die denen eines malignen neuroleptischen Syndroms ähneln wie Veränderungen des Geisteszustandes und Muskelstarre. In seltenen Fällen entwickelten sich diese Symptome weiter zu Krampfanfällen/Status epilepticus, Muskelzerfall (Rhabdomyolyse), Gerinnungsstörungen (Koagulopathie), Multiorganversagen und Tod.

Alle Patienten, die eine intrathekale Baclofen-Behandlung erhalten, haben ein gewisses Risiko der abrupten Unterbrechung der Anwendung. Aus diesem Grund müssen Patienten und deren Pflegepersonal über die Notwendigkeit informiert sein, die festgesetzten Termine zum Nachfüllen der Pumpe einzuhalten und über die Anzeichen und Symptome eines Baclofen-Entzugs, besonders die in der Frühphase auftretenden, unterrichtet werden.

Zu den Frühsymptomen eines Baclofen-Entzugs gehören ein Wiederauftreten der ursprünglich vorhandenen Spastik, Juckreiz, niedriger Blutdruck und Parästhesien. Einige klinische Symptome eines fortgeschrittenen Entzugssyndroms ähneln denen einer autonomen Dysreflexie, einer Infektion oder Sepsis, einer malignen Hyperthermie, einem malignen neuroleptischen Syndrom oder anderen Zuständen, die mit einem hypermetabolen Zustand oder einer ausgedehnten Rhabdomyolyse einhergehen.

Andere Symptome eines abrupten Absetzens können sein: Halluzinationen, psychotische, manische oder paranoide Zustände, schwere Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit. Eine autonome Krise mit Herzversagen wurde in einem Fall an einem Patienten mit einem Stiff-Man-ähnlichen-Syndrom festgestellt.

In den meisten Fällen setzen die Entzugssymptome innerhalb von Stunden oder wenigen Tagen nach dem abrupten Absetzen der intrathekalen Anwendung ein. Ein häufiger Grund für die abrupte Unterbrechung der intrathekalen Anwendung sind Funktionsstörungen des Katheters (besonders Störungen am Anschluss).

Therapie von Absetzerscheinungen/Entzugssymptomen

Eine schnelle und korrekte Bestätigung der Diagnose und die Behandlung in einer Notfallmedizinischen oder intensivmedizinischen Einrichtung sind wichtig, um die möglicherweise lebensbedrohlichen zentralnervösen und systemischen Auswirkungen des Entzugs von intrathekalem Baclofen zu verhindern. Als Behandlung wird die Wiederaufnahme der intrathekalen Baclofen-Zufuhr in der gleichen oder annähernd gleichen Dosierung wie vor der Unterbrechung der intrathekalen Baclofen-Zufuhr empfohlen. Falls die intrathekale Baclofen-Zufuhr aber nur mit Verzögerung wiederaufgenommen werden kann, kann die Behandlung mit GABA-Agonisten wie oralem oder enteralem Baclofen oder oralen, enteralen oder intravenösen Benzodiazepinen die möglicherweise tödlichen Folgeerscheinungen verhindern. Es gibt jedoch keine Gewähr, dass die Gabe von oralem oder enteralem Baclofen ausreicht, um das Fortschreiten der Symptome eines Entzugs von intrathekalem Baclofen zu verhindern.

Baclofen SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Maximaldosis von 2 ml (entsprechend 100 Mikrogramm Baclofen), siehe Abschnitt 4.2.

Nierenfunktionsstörungen

Nach oraler Gabe von Baclofen wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen von schweren neurologischen Ereignissen berichtet. Daher ist Baclofen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen mit Vorsicht anzuwenden.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Ältere Patienten sind während der Anpassungsphase unter Umständen anfälliger für die Nebenwirkungen von oralem Baclofen; dies kann auch bei intrathekalem Baclofen zutreffen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Es gibt wenig Erfahrungen mit der Anwendung von Baclofen in Kombination mit systemischen Medikamenten um spezifische Wechselwirkungen zwischen Medikamenten vorherzusagen. Aber es wird vermutet, dass die geringe systemische Exposition von Baclofen, wie sie nach intrathekalen Verabreichung beobachtet wird, das Risiko für mögliche pharmakokinetische Wechselwirkungen verringert (siehe Abschnitt 5.2).

Alkohol und andere das ZNS beeinflussen- de Arzneimittel

Baclofen SUN sollte nicht zusammen mit anderen antispastischen Arzneimitteln an-

gewendet werden, um mögliche Nebenwirkungen zu vermeiden.

Die gleichzeitige Anwendung von Baclofen SUN und anderen Arzneimitteln, die einen dämpfenden Einfluss auf Funktionen des zentralen Nervensystems haben (z. B. Analgetika, Neuroleptika, Barbiturate, Benzodiazepine, Anxiolytika), kann die Wirkung von Baclofen SUN verstärken. Besonders der gleichzeitige Genuss von Alkohol sollte vermieden werden, da die Wechselwirkungen mit Alkohol unvorhersehbar sind.

Trizyklische Antidepressiva

Bei der gleichzeitigen Einnahme mit Baclofen-Tabletten können bestimmte Arzneimittel zur Behandlung der Depression (trizyklische Antidepressiva) die Wirkung verstärken und in der Folge zu erheblicher Muskelschlaffung führen. Daher kann eine Interaktion auch bei der gleichzeitigen Anwendung von Baclofen SUN und trizyklischen Antidepressiva nicht ausgeschlossen werden.

Antihypertonika

Die Kombination von Baclofen Tabletten und blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen. Daher sollte bei einer gleichzeitigen Anwendung von Baclofen SUN und blutdrucksenkenden Arzneimitteln der Blutdruck regelmäßig kontrolliert werden. Gegebenenfalls muss die Dosierung des blutdrucksenkenden Mittels reduziert werden.

Morphin

Bei der Kombination von Baclofen SUN mit Morphin ist es in einem Fall zu einem Blutdruckabfall gekommen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass in einem solchen Fall auch Atemstörungen oder zentralnervöse Störungen auftreten. Daher sollte bei der gleichzeitigen Anwendung mit Opiaten oder Benzodiazepinen ein erhöhtes Risiko für die genannten Störungen beachtet werden.

Anästhetika

Die gleichzeitige Anwendung von intrathekalem Baclofen und Allgemeinanästhetika (z. B. Fentanyl, Propofol) kann das Risiko für eine Beeinträchtigung der Herzfunktion und Krampfanfälle erhöhen. Daher sollten Anästhetika mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten, die mit intrathekalem Baclofen behandelt werden.

Levodopa/DDC-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von oralem Baclofen und Levodopa/DDC-Hemmern führte zu einem erhöhten Risiko für unerwünschte Ereignisse, wie visuelle Halluzinationen, Verwirrheitszustand, Kopfschmerzen und Übelkeit. Es wurde ebenfalls über eine Verschlimmerung der Parkinsonsymptome berichtet. Daher ist intrathekales Baclofen bei Patienten, die mit Levodopa/DDC-Hemmern behandelt werden, mit Vorsicht anzuwenden.

Zur gleichzeitigen Anwendung von Baclofen SUN und anderen intrathekal verabreichten Arzneimitteln liegen bislang keine Informationen vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Es liegen nur begrenzt Daten zur Anwendung von Baclofen bei schwangeren Frauen vor. Nach intrathekalen Verabreichung von Baclofen können geringe Mengen von Baclofen im Plasma der Mutter nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.2). Baclofen passiert die Plazenta und hat Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Baclofen SUN sollte in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der erwartete Nutzen für die Mutter überwiegt die möglichen Risiken für das Kind.

Baclofen erwies sich bei Mäusen, Ratten und Kaninchen als nicht teratogen (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Baclofen tritt in die Muttermilch über. Über die Konzentration in der Muttermilch kann keine Aussage gemacht werden. Baclofen SUN sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden, es sei denn der erwartete Nutzen für die Mutter überwiegt die möglichen Risiken für das Kind.

Fertilität

In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass intrathekales Baclofen unter klinisch relevanten Bedingungen wahrscheinlich keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

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

Die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen können während der Behandlung mit Baclofen SUN deutlich eingeschränkt sein. Alkohol kann die Einschränkung weiter verstärken.

ZNS-depressive Effekte wie Schläfrigkeit und Sedierung wurden bei einigen Patienten unter Behandlung mit intrathekalem Baclofen, berichtet. Andere aufgeführte Ereignisse umfassen Ataxie, Halluzinationen, Diplopie und Entzugssymptome.

Bei Patienten, die mit intrathekalem Baclofen behandelt werden, sollte die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen regelmäßig durch den behandelnden Arzt beurteilt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Tabelle 2) aus klinischen Studien werden MedDRA-kodiert nach Systemorganklassen aufgeführt. Innerhalb der einzelnen Systemorganklassen werden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Häufigkeit klassifiziert, wobei die häufigsten Reaktionen zuerst genannt werden. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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 (Häufig-

keit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 2

Bei ungefähr 5 % der weiblichen Patienten mit Multipler Sklerose, die bis zu einem Jahr mit Baclofen Tabletten behandelt wurden, wurden palpatorisch Ovarialzysten festgestellt. In den meisten Fällen bildeten sich diese Zysten trotz Fortsetzens der Therapie spontan zurück. Es ist bekannt, dass ein Teil der gesunden weiblichen Bevölkerung Ovarialzysten spontan entwickelt.

Ein gesicherter Kausalzusammenhang zwischen den beobachteten Nebenwirkungen und der Anwendung von Baclofen SUN ist nicht immer gegeben, da einige der beobachteten Nebenwirkungen auch Symptome der behandelten Grunderkrankung sein können. Besonders häufig auftretende Nebenwirkungen wie Schwindel, Benommenheit, Somnolenz, Kopfschmerzen, Übelkeit, Blutdruckabfall und Muskelschwäche sind in der Regel durch das Arzneimittel bedingt.

Tabelle 2

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig:	Appetitverlust
Gelegentlich:	Dehydrierung
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Depression, Verwirrtheit, Desorientierung, Agitiertheit, Angst.
Gelegentlich:	Suizidgedanken, Suizidversuch, Paranoia, Halluzinationen, Dysphorie, Euphorie.
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Schläfrigkeit.
Häufig:	Krampfanfälle, Lethargie, Dysarthrie, Kopfschmerzen, Parästhesie, Schlaflosigkeit, Sedierung, Schwindel. Krampfanfälle und Kopfschmerzen treten bei Patienten mit zerebraler Spastik häufiger auf.
Gelegentlich:	Ataxie, Hypothermie, Dysphagie, Gedächtnisverlust, Nystagmus.
Augenerkrankungen	
Häufig:	Akkommodationsstörungen mit verschwommener Sicht und Doppeltsehen.
Herzerkrankungen	
Gelegentlich:	Bradykardie.
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Orthostatische Hypotonie
Gelegentlich:	Tiefe Venenthrombose, Hypertonie, Gesichtsrötung, Blässe.
Erkrankungen der Atemwege, des Thorax oder Mediastinums	
Häufig:	Atemdepression, Aspirationspneumonie, Dyspnoe, Bradypnoe.
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	
Häufig:	Erbrechen, Verstopfung, Durchfall, Übelkeit, Mundtrockenheit, übermäßige Speichelproduktion. Übelkeit und Erbrechen treten bei Patienten mit zerebraler Spastik häufiger auf.
Gelegentlich:	Ileus, vermindertes Geschmacksempfinden.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Urtikaria, Pruritus.
Gelegentlich:	Alopezie, Hyperhidrose.
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	
Sehr häufig:	Hypotonie.
Häufig:	Hypertonie, Asthenie.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Harnverhalt, Inkontinenz. Harnverhalt tritt bei Patienten mit zerebraler Spastik häufiger auf.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüsen	
Häufig:	Sexuelle Dysfunktion.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Applikationsort	
Häufig:	Periphere Ödeme, Gesichtsoedeme, Schmerzen, Fieber, Schüttelfrost.
Selten:	Lebensbedrohliche Entzugssymptome aufgrund einer Störung bei der Arzneimittelverabreichung

Nebenwirkungen durch das Infusionssystem

Diese können sein: Entzündungen an der Katheterspitze, Dislokation/Abknicken/Ruptur (Reißen) des Katheters mit möglichen Komplikationen, Infektion der Implantationsstelle, Meningitis, Septikämie, Pumpentaschen-serome und -hämatome mit der möglichen Gefahr einer Entzündung, Versagen der Pumpenfunktion und Liquorleckagen sowie nach längerer Zeit Hautperforationen und Über- oder Unterdosierung durch falsche Handhabung, wobei in einigen Fällen ein ursächlicher Zusammenhang mit Baclofen nicht ausgeschlossen werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

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
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei den ersten Anzeichen für eine Überdosierung mit Baclofen SUN sollte der Patient, sofern er ambulant behandelt wird, stationär aufgenommen werden.

Auf Symptome einer Überdosierung muss während der gesamten Dauer der Behandlung geachtet werden, besonders aber in der Test- und Dosisanpassungsphase und bei der Wiederaufnahme der Baclofen SUN-Zufuhr nach einer Behandlungspause.

Zu einer Überdosierung kann es zum Beispiel als Folge einer versehentlichen Zufuhr des Katheterinhaltes während einer Überprüfung der Durchgängigkeit oder der Position des Katheters kommen. Andere mögliche Ursachen sind Fehler bei der Programmierung, extrem rasche Dosiserhöhungen, die gleichzeitige orale Anwendung von Baclofen oder eine Funktionsstörung der Pumpe.

In einem Fall zeigte ein erwachsener Patient Anzeichen einer schweren Überdosierung (Koma) nach Injektion einer Einzeldosis von 25 Mikrogramm Baclofen (intrathekal). Andererseits wurden in Einzelfällen Tagesdosen von 4.000 Mikrogramm therapeutisch benötigt und vertragen (deutsche Studien). Die niedrigste in deutschen Studien berichtete letale Dosis beträgt 4.000 Mikrogramm und die höchste dokumentierte Dosis, die ohne Folgeschäden überlebt wurde, 20.000 Mikrogramm Baclofen (intrathekal).

Symptome einer Intoxikation

Aufsteigende Muskelhypotonie, Schwindel, Sedierung, Krampfanfälle, Bewusstseinsverlust, Hypothermie, Hypersalivation, Übelkeit und Erbrechen.

Atemdepression, Apnoe und Koma können bei einer schweren Überdosierung auftreten.

Therapie bei Überdosierung

Ein spezifisches Antidot zur Behandlung der Überdosierung mit Baclofen SUN ist nicht bekannt. Im Allgemeinen sollten die folgenden Maßnahmen durchgeführt werden:

- Möglichst rasche Entfernung der restlichen Baclofen-Lösung aus der Pumpe.
- Patienten mit Atemdepression sollten intubiert werden, bis das Baclofen eliminiert ist.

Falls eine Lumbalpunktion nicht kontraindiziert ist, können 30 bis 40 ml des Liquor in der Anfangsphase der Intoxikation entnommen werden, um die Baclofen-Konzentration im Liquor zu verringern.

Unterstützung der Herz-Kreislauf-Funktionen. Bei Auftreten von Krämpfen sollte vorsichtig Diazepam i. v. gegeben werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskelrelaxantien, andere zentral wirkende Mittel, ATC-Code: M03BX01

Baclofen ist ein p-Chlorphenylderivat der Gamma-Aminobuttersäure (GABA), die im zentralen Nervensystem ubiquitär vorkommt und der wichtigste hemmende Transmitter im ZNS ist. Der genaue Wirkmechanismus von Baclofen ist noch nicht vollständig erfasst. Es stimuliert GABA_A-Rezeptoren, die prä- und postsynaptisch lokalisiert sind. Seine Wirkung 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 Muskelreflexe bei der Spastik. Als zentral wirkende muskelrelaxierende Substanz beeinflusst Baclofen die neuromuskuläre Erregung nicht.

Baclofen kann bei Mensch und Tier eine allgemeine Dämpfung des zentralen Nervensystems bewirken, und dies kann zu Sedierung und Somnolenz sowie zu respiratorischer und kardiovaskulärer Depression führen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die systemische Verfügbarkeit von Baclofen (Baclofen SUN) nach intrathekalen Anwendung ist deutlich geringer als nach oraler Applikation (Baclofen Tabletten).

Aufgrund der langsamen Liquorzirkulation und des Konzentrationsgradienten von Baclofen von der lumbalen zur zisternalen zerebrospinalen Flüssigkeit sollten die in diesen Flüssigkeitskompartimenten beobachteten pharmakokinetischen Parameter, wie unten beschrieben, unter Berücksichtigung einer hohen Variabilität zwischen verschiedenen und innerhalb eines einzelnen Patienten interpretiert werden.

Resorption

Die Infusion direkt in den spinalen Subarachnoidalraum umgeht Resorptionsprozesse und ermöglicht den Zugang zu den

Rezeptorstellen im Hinterhorn des Rückenmarks.

Die direkte Zufuhr von Baclofen in den Liquorraum ermöglicht eine wirksame Behandlung der Spastizität mit Dosierungen, die mindestens 100mal niedriger sind als bei oraler Therapie (Baclofen Tabletten),

Verteilung

Nach einer einzelnen intrathekalen Bolusinjektion/Kurzzeitinfusion liegt das aus den Liquorkonzentrationen errechnete Verteilungsvolumen zwischen 22 und 157 ml. Der Mittelwert von ca. 75 ml entspricht annähernd dem menschlichen spinalen Liquorvolumen und weist darauf hin, dass das Baclofen sich wesentlich in diesem verteilt. Mit der kontinuierlichen intrathekalen Infusion von Tagesdosen zwischen 50 und 1200 Mikrogramm werden steady-state-Konzentrationen von Baclofen im Liquor des Lumbalbereiches von 130 bis 1240 Nanogramm/ml innerhalb von 1 bis 2 Tagen erreicht. Im steady-state ergab sich während der kontinuierlichen Infusion von Tagesdosen zwischen 95 und 190 Mikrogramm ein durchschnittlicher Baclofen-Konzentrationsgradient von lumbal nach cisternal von 4 : 1 (Bereich 8,7 : 1 bis 1,8 : 1). Dieser ist von der Körperlage des Patienten unabhängig. Alle drei Stärken der Baclofen-Lösung (Dichte: $1,003 \pm 0,001 \text{ g/cm}^3$ bei 23°C) und der menschliche Liquor (Dichte: $1,006 - 1,008 \text{ g/cm}^3$) sind praktisch isobar. Unter der intrathekalen Infusion klinisch üblicher Baclofen-Dosierungen liegen die Baclofen Plasmakonzentrationen unter 5 Nanogramm/ml (≤ 10 Nanogramm/ml bei Kindern) und damit unterhalb der analytischen Quantifizierungsmöglichkeiten.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit aus dem Liquor nach Verabreichung einer einzelnen intrathekalen Bolusinjektion/Kurzzeitinfusion von 50 bis 135 Mikrogramm Baclofen beträgt 1 bis 5 Stunden. Sowohl nach einer einzelnen Bolusinjektion als auch nach einer kontinuierlichen Infusion in den spinalen Subarachnoidalraum mittels einer implantierten Pumpe betrug die mittlere Liquor-Clearance ungefähr 30 ml/Stunde (entsprechend der physiologischen Umsatzrate des Liquor). Damit wird die über 24 Stunden hinweg infundierte Baclofen-Dosis praktisch innerhalb des gleichen Zeitraums vollständig aus dem Liquor eliminiert. Baclofen wird bei systemischer Verfügbarkeit überwiegend unverändert renal eliminiert. Ein in geringem Umfang durch oxidative Desaminierung in der Leber gebildeter Metabolit (Beta-(p-Chlorophenyl)-gamma-hydroxybuttersäure) ist inaktiv. Untersuchungen sprechen gegen eine Metabolisierung von Baclofen im Liquor. Andere Eliminationsrouten haben nach dem heutigen Kenntnisstand keine Bedeutung.

Aus tierexperimentellen Untersuchungen geht hervor, dass der Wirkstoff nach Gabe hoher Dosen im Liquor kumuliert. Inwieweit diese Ergebnisse für den Menschen von Bedeutung sind und mit welchen Folgen zu rechnen ist, wurde nicht untersucht.

Ältere Patienten

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zu älteren Patienten nach Verabreichung

von Baclofen vor. 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

Bei Kindern und Jugendlichen liegen die jeweiligen Plasma-Konzentrationen bei oder unter 10 ng/ml.

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. Da Baclofen in großem Maße unverändert über die Nieren ausgeschieden wird, kann eine Akkumulation des unveränderten Arzneimittels bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht ausgeschlossen werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Lokale Toleranz

Histologische Untersuchungen nach kontinuierlicher intrathekaler Baclofen-Infusion bei Ratten (2–4 Wochen) und Hunden (2–4 Monate) ergaben keine Anzeichen einer lokalen Reizung oder Entzündung durch Baclofen. Reaktionen werden auf den Reiz durch den Infusionskatheter zurückgeführt.

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 (orale Verabreichung) zeigte, dass Baclofen nicht karzinogen ist. In der selben Studie wurde eine dosisabhängige Erhöhung der Inzidenz von Ovarialzysten sowie eine weniger ausgeprägte Erhöhung der Inzidenz von vergrößerten und/oder hämorrhagischen Nebennieren bei weiblichen Ratten beobachtet.

Reproduktionstoxizität

Basierend auf oralen Studien in Ratten und Kaninchen ist es unwahrscheinlich, dass intrathekal verabreichtes Baclofen negative Effekte auf die Fertilität oder auf die prä- oder postnatale Entwicklung hat. Baclofen ist in Mäusen, Ratten und Kaninchen, bei Dosen, die mindestens dem 125-Fachen (in mg/kg) der intrathekalen Maximaldosis entsprechen, nicht teratogen. Es konnte gezeigt werden, dass oral verabreichtes

Baclofen die Inzidenz von Omphalocelen (ventrale Hernien) in Feten von Ratten erhöht, wenn diese ungefähr das 500-Fache der maximalen intrathekalen Dosis, ausgedrückt als mg/kg, erhielten. 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 verursachte bei Feten von Ratten bei einer hohen intraperitonealen Dosis einen nicht vollständig verschlossenen Wirbelbogen.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Infusions- oder Injektionslösungen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Dauer der Haltbarkeit im unversehrten Behälter:
2 Jahre.

Das Arzneimittel sollte unmittelbar nach dem Öffnen verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare, farblose Ampullen aus Glasart Typ I (Ph. Eur.) mit 1 ml Injektionslösung. Packungen mit 1 und 5 Ampullen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht benötigte Restmengen müssen vernichtet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SUN Pharmaceuticals Germany GmbH
Kandelstraße 7
79199 Kirchzarten
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

70824.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
16. Juli 2010

Datum der Verlängerung der Zulassung:
07. November 2014

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt