

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Baclofen SUN 10 mg/5 ml Infusionslösung

Baclofen SUN 10 mg/20 ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNGBaclofen SUN 10 mg/5 ml Infusionslösung
1 ml Infusionslösung enthält 2,0 mg Baclofen.

1 Ampulle mit 5 ml Infusionslösung enthält 10 mg Baclofen.

1 Ampulle mit 5 ml Infusionslösung enthält 17,7 mg Natrium.

Baclofen SUN 10 mg/20 ml Infusionslösung
1 ml Infusionslösung enthält 0,5 mg Baclofen.

1 Ampulle mit 20 ml Infusionslösung enthält 10 mg Baclofen.

1 Ampulle mit 20 ml Infusionslösung enthält 70,8 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

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

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**Erwachsene

Zur Behandlung 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 nachgewiesen, die unter Verwendung des SynchroMed®-Infusionssystems durchgeführt wurden. Dabei handelt es sich um ein Verabreichungssystem mit einem nachfüllbaren 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 Verabreichung von Baclofen über ein implantiertes Verabreichungssystem ist nur durch entsprechend fachlich qualifizierte Ärzte mit spezieller Erfahrung

durchzuführen. Die Hersteller der Pumpen geben spezifische Anweisungen für die Implantation, die Programmierung bzw. das Nachfüllen der implantierbaren Pumpen, denen genau Folge zu leisten ist.

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 intrathekaler Bolusgabe gefolgt von einer sehr sorgfältigen individuellen Dosistitration unterziehen.

Die Test-, Implantations- und Dosisanpassungsphasen 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 sollte 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.

Implantations-/Dosistitutionsphase (unter stationären Bedingungen)

Wenn die Wirksamkeit von Baclofen in der Testphase bestätigt worden ist, beginnt die intrathekale Infusion unter Benutzung einer der oben angeführten implantierbaren In-

fusionspumpen. Die antispastische Wirkung von Baclofen setzt 6 bis 8 Stunden nach dem Beginn der kontinuierlichen Infusion ein und erreicht nach 24 bis 48 Stunden ihr Maximum.

Die initiale Gesamttagesdosis von Baclofen SUN wird wie folgt berechnet:

Falls die Wirkdauer der Testdosis 12 Stunden überschreitet, wird diese als Anfangsdosis genommen. Ist die Wirkdauer der Testdosis unter 12 Stunden, sollte die Anfangsdosis das Doppelte der Testdosis betragen. Die Dosierung sollte innerhalb der ersten 24 Stunden nicht erhöht werden.

Nach dem ersten Behandlungstag kann die Dosierung langsam von Tag zu Tag bis zum Erreichen der erwünschten Wirkung gesteigert werden. Die tägliche Dosiserhöhung sollte bei Patienten mit spinaler Spastizität nicht über 10 bis 30 % der vorherigen Dosis und bei Patienten mit zerebraler Spastizität nicht über 5 bis 15 % der vorherigen Dosis liegen. Bei Verwendung einer programmierbaren Pumpe ist es ratsam die Dosierung nur einmal innerhalb von 24 Stunden anzupassen. Bei nicht-programmierbaren Pumpen mit einer Katheterlänge von 76 cm die 1 ml Lösung täglich freisetzen, werden Intervalle von 48 Stunden empfohlen, um die Reaktion auf die Dosierung beurteilen zu können. Falls eine deutliche Dosiserhöhung die klinische Wirkung nicht verbessert, sollte die Funktionsfähigkeit der Pumpe und die Durchlässigkeit des Katheters überprüft werden.

Im Allgemeinen wird die Dosierung bei Patienten mit spinaler Spastizität bis zu einer Erhaltungsdosis von 300 bis 800 Mikrogramm/Tag erhöht. Patienten mit zerebraler Spastizität benötigen gewöhnlich niedrigere Dosen (siehe unten).

Dauerbehandlungsphase

Das klinische Ziel ist es, einen möglichst normalen Muskeltonus beizubehalten und die Häufigkeit und den Schweregrad der Spastik zu minimieren, ohne dass unzumutbare Nebenwirkungen auftreten. Es sollte die niedrigste Dosis angewendet werden, bei der sich ein angemessenes Ansprechen zeigt. Gelegentlich ist eine gewisse verbleibende Spastizität erforderlich, um das Gefühl einer Paralyse beim Patienten zu vermeiden. Auch zur Unterstützung der Kreislauffunktion und möglicherweise zur Verhütung einer tiefen Venenthrombose können ein gewisser Muskeltonus sowie gelegentliche Spasmen notwendig sein.

Da im Verlauf der Behandlung die therapeutische Wirkung abnehmen oder sich der Schweregrad der Spastizität verändern kann, ist bei Langzeitbehandlung in der Regel eine Dosisanpassung unter stationären Bedingungen erforderlich. Auch hier kann die tägliche Dosis bei Patienten mit spinaler Spastizität um 10 bis 30 % und bei Patienten mit zerebraler Spastizität um 5 bis 20 % (oberes Limit) durch Verändern der Pumpenförderleistung oder der Baclofen-Konzentration im Vorratsbehälter erhöht werden. Umgekehrt kann bei Auftreten von Nebenwirkungen die Tagesdosis um 10 bis 20 % reduziert werden.

Wenn die Dosierung plötzlich verändert werden muss, um eine zufriedenstellende Wirkung zu erreichen, sollte die Möglichkeit einer Funktionsstörung der Pumpe oder eines Abknickens, Risses oder Verrutschens des Katheters in Betracht gezogen werden.

Die Erhaltungsdosis für die Langzeitbehandlung von Patienten mit **spinaler Spastizität**, bei denen eine kontinuierliche intrathekale Infusion von Baclofen SUN eingesetzt wird, beträgt in der Regel 300 bis 800 Mikrogramm Baclofen täglich. Die niedrigsten und höchsten dokumentierten Tagesdosen, die einzelnen Patienten während der Doseinstellung verabreicht wurden, lagen bei 12 Mikrogramm bzw. 2003 Mikrogramm (US Studien). Die Erfahrung mit Dosierungen über 1000 Mikrogramm/Tag ist begrenzt. Während der ersten Monate der Behandlung muss die Dosierung besonders häufig überprüft und angepasst werden.

Bei Patienten mit **zerebraler Spastizität** lagen die Erhaltungsdosen, die während einer kontinuierlichen intrathekalen Infusion mit Baclofen SUN berichtet wurden, zwischen 22 und 1400 Mikrogramm Baclofen täglich, mit durchschnittlichen Tagesdosen von 276 Mikrogramm nach einem Beobachtungszeitraum von 1 Jahr und 307 Mikrogramm nach 2 Jahren. Kinder unter 12 Jahren benötigen in der Regel niedrigere Dosierungen (Bereich: 24 bis 1199 Mikrogramm/Tag; Durchschnitt: 274 Mikrogramm/Tag).

Falls bei der Pumpe technisch machbar, kann nach Erreichen einer konstanten Tagesdosis und Stabilisierung der antispastischen Wirkung versucht werden, die Anwendung dem Tagesrhythmus der Spastik anzupassen. Wenn zum Beispiel Spasmen häufiger nachts auftreten, kann dies eine 20 % Erhöhung der stündlichen Infusionsrate erforderlich machen. Veränderungen in der Infusionsrate sollten so programmiert werden, dass sie 2 Stunden vor der erwünschten klinischen Wirkung beginnen.

Während der gesamten Behandlung sind im Behandlungszentrum durchgeführte regelmäßige Kontrollen hinsichtlich der Verträglichkeit von Baclofen SUN und auf Hinweise einer Infektion in mindestens monatlichen Abständen notwendig. Die Funktionsfähigkeit des Infusionssystems muss regelmäßig überprüft werden. Eine lokale Infektion oder eine Fehlfunktion des Katheters kann zu einer Unterbrechung der intrathekalen Baclofen-Zufuhr mit lebensbedrohlichen Konsequenzen führen (siehe Abschnitt 4.4).

Die erforderliche Baclofen-Konzentration beim Befüllen der Pumpe ist abhängig von der Gesamttagesdosis und der Leistung der Pumpe. Falls andere Baclofen-Konzentrationen als 0,05 mg/ml, 0,5 mg/ml oder 2 mg/ml benötigt werden, muss Baclofen SUN unter aseptischen Bedingungen mit steriler Natriumchloridlösung für Injektionszwecke ohne Konservierungsmittel verdünnt werden. Die Anweisungen des Pumpenherstellers sollten hier beachtet werden.

Ungefähr 5 % der Patienten benötigen aufgrund nachlassender Wirksamkeit (Toleranzentwicklung) während der Langzeitbehand-

lung eine Dosissteigerung. Wie in der Literatur beschrieben, wirkt ein Baclofen-freies Intervall von 10 bis 14 Tagen, in dem Morphinsulfat ohne Konservierungsmittel intrathekal verabreicht wird, dieser Toleranzentwicklung entgegen. Nach diesem Intervall ist das Ansprechen auf die Baclofen-Behandlung unter Umständen wieder positiv. Es sollte beim Wechsel von Baclofen zu Morphin, und umgekehrt, mit Vorsicht vorgegangen werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Behandlung sollte dann wieder mit der Anfangsdosierung für die kontinuierliche Infusion aufgenommen werden, und die Dosierung muss erneut eingestellt werden, um Nebenwirkungen aufgrund einer Überdosierung zu vermeiden. Dies sollte wieder stationär durchgeführt werden.

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 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 Implantation der Pumpe erfordert eine gewisse Körpergröße.

Die Erfahrung bei Kindern unter 6 Jahren ist begrenzt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der intrathekalen Gabe von Baclofen SUN zur Behandlung einer schweren Spastizität zerebraler oder spinaler Genese bei Kindern unter 4 Jahren sind nicht nachgewiesen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei Kindern im Alter von 4 bis < 18 Jahren mit einer Spastizität zerebraler Genese oder mit Ursache im Rückenmark liegt die anfängliche Erhaltungsdosis für die kontinuierliche Langzeitinfusion von Baclofen SUN zwischen 25 und 200 Mikrogramm/Tag (durchschnittliche Dosierung: 100 Mikrogramm/Tag). Die Gesamttagesdosis nimmt in der Regel während des ersten Jahres der Behandlung zu, daher muss die Erhaltungsdosis entsprechend dem individuellen klinischen Ansprechen angepasst werden. Mit Dosierungen über 1000 Mikrogramm/Tag liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

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 Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

- verlangsamer 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 Vorichtsmaßnahmen getroffen werden.

Nach dem Nachfüllen der Pumpe muss der Patient für 24 Stunden überwacht werden. Während dieser Zeit muss ein Arzt rasch erreichbar sein.

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.

Um eine plötzliche Unterbrechung der intrathekalen Anwendung von Baclofen zu verhindern, sollte besonders auf die korrekte Programmierung und die Überwachung des Infusionssystems, auf die Zeitpläne und Vorgänge beim Nachfüllen der Pumpe und die Alarmsignale der Pumpe geachtet werden. Patienten und das Pflegepersonal müssen über die Notwendigkeit, definierte Zeitpunkte zum Nachfüllen einzuhalten und über die frühen Symptome eines Baclofen-Entzugs informiert werden. Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit offensichtlichen Risikofaktoren (z.B. Patienten mit Verletzungen des Rückenmarks im Bereich des 6. Brustwirbels oder höher, Patienten, die Schwierigkeiten haben, sich verständlich zu machen, oder Patienten, bei denen schon früher nach dem Absetzen oralen oder intrathekalen Baclofens Entzugssymptome aufgetreten sind).

Hersteller von Infusionssystemen geben genaue Anweisungen zur Programmierung und dem Nachfüllen der Pumpen; diese sind genau zu befolgen. Es liegt nur Erfahrung mit der Anwendung von SynchroMed® Infusionssystemen vor. Es gibt keine bestätigten Erfahrungswerte mit anderen implantierbaren Pumpensystemen.

Zu den Vorbedingungen für die Behandlung mit Baclofen SUN Infusionslösung gehören die Fähigkeit, eine intrathekale Einmalinjektion in der Dosierung von maximal 100 Mikrogramm Baclofen als Bolusinjektion in Form von Baclofen SUN 0,05 mg/1 ml zu tolerieren und darauf anzusprechen. Vor Beginn der Behandlung mit Baclofen SUN sollte eine unzureichende Behandlung mit anderen antispastischen Arzneimitteln eingestellt werden.

Medizinisches Umfeld

Das Infusionssystem sollte nicht implantiert werden, bevor die Reaktion des Patienten auf eine einzelne intrathekale Injektion von Baclofen SUN 0,05 mg/1 ml ausreichend belegt ist. 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

Nach der chirurgischen Implantation der Pumpe und besonders während der Anfangsphase der Pumpenaktivität und bei einer Veränderung der Baclofen-Konzentration oder der Infusionsrate, muss der Patient besonders 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.

Entzündungen an der Spitze des implantierten Katheters

Es wurde über Entzündungen an der Spitze des implantierten Katheters berichtet, die zu schwerwiegenden neurologischen Beeinträchtigungen führen können. Jedoch konnte kein kausaler Zusammenhang mit intrathekalem Baclofen festgestellt werden. Die häufigsten Symptome, die mit den Entzündungen verbunden sind, sind: 1) vermindertes therapeutisches Ansprechen (Verschlechterung der Spastizität, Rückkehr der Spastizität, während sie zuvor gut unter Kontrolle war, Absetzsymptome, schwaches Ansprechen auf steigende Dosen oder häufige oder beträchtliche Dosiserhöhungen); 2) Schmerz; 3) neurologisches Defizit/Dysfunktion. Krankenhausärzte sollten Patienten, die eine intrathekale Therapie erhalten, sorgfältig hinsichtlich des Auftretens jeglicher neuer neurologischer Zeichen oder Symptome überwachen, insbesondere dann, wenn von der Apotheke hergestellte Arzneimittel oder Zusätze verwendet werden, die Opiode beinhalten. Bei Patienten mit neu auftretenden neurologischen Zeichen oder Symptomen, die auf eine Entzündung hindeuten, sollte eine neurochirurgische Konsultation in Betracht gezogen werden, da sich viele der Entzündungssymptome nicht von den Symptomen unterscheiden, die Patienten mit schwerer Spastizität auf Grund ihrer Grunderkrankung haben. In einigen Fällen kann der Einsatz eines bildgebenden Verfahrens adäquat sein, um die Diagnose einer Entzündung zu bestätigen oder auszuschließen.

Implantation der Pumpe

Vor der Implantation der Pumpe sollten Patienten infektionsfrei sein, da eine Infektion die Gefahr von Komplikationen während des chirurgischen Eingriffs erhöht. Außerdem kann eine systemische Infektion, Versuche, die Dosierung anzupassen, erschweren.

Nachfüllen des Pumpen-Reservoirs

Das Nachfüllen des Pumpenreservoirs muss durch besonders ausgebildete Ärzte entsprechend der Anleitungen des Pumpenherstellers durchgeführt werden. Die Nachfüllzeitpunkte müssen sorgfältig errechnet werden, um ein Leerlaufen des Reservoirs

zu verhindern. Dieses würde zu einem Wiederauftreten der schweren Spastik führen (siehe Abschnitt „Absetzerscheinungen“).

Das Nachfüllen muss unter streng aseptischen Bedingungen durchgeführt werden um eine Kontamination mit Mikroorganismen und Infektionen zu vermeiden. Auf jedes Nachfüllen und jede Manipulation des Pumpenreservoirs sollte eine der klinischen Situation entsprechende Beobachtungsphase folgen. Extreme Vorsicht ist angezeigt beim Befüllen einer Pumpe, die einen direkten Zugang zum intrathekalen Katheter aufweist. Injektion über den Zugang direkt in den Katheter kann zu einer lebensbedrohlichen Überdosierung führen.

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 zur 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), ein geringes Volumen im Pumpenreservoir oder eine leere Batterie der Pumpe. Um eine abrupte Unterbrechung der intrathekalen Baclofen-Zufuhr zu vermeiden, sollte auf die Programmierung und die Überwachung des Infusionssystems, den Zeitplan und die Prozesse beim Nachfüllen der Pumpe und die Alarmsignale der Pumpe besonders geachtet werden.

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 10 mg/5 ml Infusionslösung enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Maximaldosis von 1 ml (entsprechend 2 Milligramm Baclofen). Baclofen SUN 10 mg/20 ml Infusionslösung enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Maximaldosis von 4 ml (entsprechend 2 Milligramm 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.

Die bisherige Erfahrung mit der Anwendung von Baclofen in Kombination mit anderen Medikamenten reicht nicht aus, um im Einzelfall Wechselwirkungen 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 beeinflussende Arzneimittel

Baclofen SUN sollte nicht zusammen mit anderen antispastischen Arzneimitteln angewendet 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 StillzeitSchwangerschaft

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 1) 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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle 1

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, Benommen-

Tabelle 1

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 Doppelsehen.
Herzerkrankungen	
Gelegentlich:	Bradykardie.
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Orthostatische Hypotonie
Gelegentlich:	Tiefe Venenthrombose, Hypertonie, Gesichtsrötung, Blässe.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und 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 Geschmackempfinden.
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 Verabreichungsort	
Häufig:	Periphere Ödeme, Gesichtssödeme, Schmerzen, Fieber, Schüttelfrost.
Selten:	Lebensbedrohliche Entzugssymptome aufgrund einer Störung bei der Arzneimittelverabreichung

heit, Somnolenz, Kopfschmerzen, Übelkeit, Blutdruckabfall und Muskelschwäche sind in der Regel durch das Arzneimittel bedingt.

Nebenwirkungen durch das Infusionssystem
Diese können sein: Entzündungen an der Katheterspitze, Dislokation/Abknicken/Ruptur (Reißen) des Katheters mit möglichen Komplikationen, Infektion der Implantationsstelle, Meningitis, Sepsis, Pumpenschwäche 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_B-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 Resorptionspro-

zesse 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 dem 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 zisternal 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 ± 0,001 g/cm³ bei 23°C) und der menschliche Liquor (Dichte: 1,006–1,008 g/cm³) 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 SicherheitLokale 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, Säugerzellen, 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, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Infusions- oder Injektionslösungen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Dauer der Haltbarkeit im unversehrten

Behältnis:

2 Jahre.

Das Arzneimittel sollte unmittelbar nach dem Öffnen verwendet werden.

Dauer der Haltbarkeit nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 2 Monate bei 37°C nachgewiesen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Baclofen SUN 10 mg/5 ml Infusionslösung
Klare, farblose Ampullen aus Glasart Typ I (Ph. Eur.) mit 5 ml Infusionslösung.
Packungen mit 1 und 5 Ampullen.

Baclofen SUN 10 mg/20 ml Infusionslösung
Klare, farblose Ampullen aus Glasart Typ I (Ph. Eur.) mit 20 ml Infusionslösung.
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.

Falls notwendig, können Baclofen SUN 10 mg/5 ml Infusionslösung und Baclofen SUN 10 mg/20 ml Infusionslösung unter aseptischen Bedingungen ausschließlich mit steriler, Konservierungsmittel-freier Natrium-

chlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SUN Pharmaceuticals Germany GmbH
Kandelstraße 7
79199 Kirchzarten
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Baclofen SUN 10 mg/5 ml Infusionslösung
70826.00.00

Baclofen SUN 10 mg/20 ml Infusionslösung
70825.00.00

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