

Baclofen SUN 10 mg/20 ml Infusionslösung Baclofen SUN 10 mg/5 ml Infusionslösung



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Baclofen SUN 10 mg/20 ml Infusionslösung
Baclofen SUN 10 mg/5 ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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.

Baclofen 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.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Baclofen SUN 10 mg/20 ml Infusionslösung

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

Baclofen SUN 10 mg/5 ml Infusionslösung

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 bei 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 für Patienten im Alter von 4 bis < 18 Jahren mit schwerer chronischer Spastizität zerebraler oder spinaler Genese (die mit Verletzungen, Multipler Sklerose oder anderen Rückenmarkserkrankungen einhergeht), die auf ein oral verabreichte Antispastika (einschließlich oral verabreichtem Baclofen) nicht ansprechen und/oder bei denen bei Einnahme der effektiven oralen Dosis inakzeptable Nebenwirkungen auftreten.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Art 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.

Baclofen SUN 10 mg/20 ml Infusionslösung Baclofen SUN 10 mg/5 ml Infusionslösung



Dosierung

Baclofen SUN wird als Bolusinjektion (über Spinalkatheter oder Lumbalpunktion) während einer anfänglichen Testphase sowie für die Langzeitbehandlung mittels implantierbarer Pumpen, die für die kontinuierliche intrathekale Infusion von Baclofen geeignet sind (EU zertifizierte Pumpen), angewendet. Um das optimale Dosierungsschema festzulegen, ist es erforderlich, dass jeder Patient vor der Dauerbehandlung während einer anfänglichen Testphase eine intrathekale Bolusinjektion erhält, gefolgt von einer sehr vorsichtigen individuellen Dosisanpassung.

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. Im Rahmen der Langzeitbehandlung kann Baclofen dem Liquor mittels einer implantierbaren Pumpe zur kontinuierlichen Abgabe von Baclofen SUN 10 mg/20 ml oder Baclofen SUN 10 mg/5 ml Infusionslösung zugeführt werden.

Vor der Anwendung von Baclofen SUN bei Patienten mit posttraumatischer Spastizität ist der Subarachnoidalraum mittels Myelographie zu untersuchen. Sollten sich hier radiologische Anzeichen einer Arachnoiditis darstellen, ist von einer Behandlung mit Baclofen SUN abzusehen.

Vor der Anwendung von Baclofen SUN soll die jeweilige Lösung auf Klarheit und Farblosigkeit überprüft werden. Es dürfen nur klare Lösungen verwendet werden, die praktisch partikelfrei sind. Treten Ausflockungen oder Verfärbungen auf, 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 5,0-7,0.

Jede Ampulle ist nur zum einmaligen Gebrauch vorgesehen.

Baclofen SUN 10 mg/20 ml Infusionslösung/Baclofen SUN 10 mg/5 ml Infusionslösung:

Implantations-/Dosisitrationsphase (unter stationären Bedingungen)

Nachdem sich die Wirkung von Baclofen in der Testphase bestätigt hat, wird unter Verwendung der erwähnten implantierbaren Infusionspumpe mit der intrathekalen Infusion begonnen. Die antispastische Wirkung von Baclofen setzt 6 bis 8 Stunden nach dem Beginn der kontinuierlichen Infusion ein und erreicht ihr Maximum innerhalb von 24 bis 48 Stunden.

Die initiale Gesamttagesdosis von Baclofen SUN wird wie folgt berechnet:

Bei einer Wirkdauer der Testdosis von mehr als 12 Stunden wird diese als anfängliche Tagesdosis verabreicht. Hält die Wirkung der Testdosis weniger als 12 Stunden an, so wird die Dosis verdoppelt und als anfängliche Tagesdosis verabreicht. Während der ersten 24 Stunden sollte die Dosis nicht erhöht werden.

Nach dem ersten Behandlungstag kann die Dosis von Tag zu Tag langsam angepasst werden, um die gewünschte Wirkung zu erzielen. Die Dosiserhöhung pro Tag sollte bei Patienten mit spinaler Spastik 10-30 % der letzten Dosis, bei Patienten mit zerebraler Spastik 5-15 % nicht überschreiten. Bei Verwendung einer programmierbaren Pumpe ist es ratsam, die Dosis nur einmal innerhalb von 24 Stunden anzupassen. Bei nicht programmierbaren Pumpen mit einer Katheterlänge von 76 cm, die pro Tag 1 ml Lösung abgeben, werden Intervalle von 48 Stunden empfohlen, um die Reaktion auf die Dosiserhöhung beurteilen zu können. Wenn eine erhebliche Erhöhung der Tagesdosis die klinische Wirkung nicht verbessert, so sind die Funktionstüchtigkeit der Pumpe und die Durchgängigkeit des Katheters zu überprüfen.

Im Allgemeinen wird die Dosis bei Patienten mit spinaler Spastik bis zu einer Erhaltungsdosis von 300 bis 800 Mikrogramm/Tag gesteigert. Patienten mit zerebraler Spastik benötigen in der Regel niedrigere Dosen (siehe unten).

Baclofen SUN 10 mg/20 ml Infusionslösung Baclofen SUN 10 mg/5 ml Infusionslösung



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 Spastik ändern kann, ist bei Langzeitbehandlung in der Regel eine Dosisanpassung unter stationären Bedingungen erforderlich. Auch hier kann die Tagesdosis bei Patienten mit spinaler Spastik um 10-30 %, bei Patienten mit zerebraler Spastik um 5-20 % (Obergrenze) durch Veränderung der Abgabegeschwindigkeit der Pumpe bzw. durch Änderung der Baclofen-Konzentration im Reservoir erhöht werden. Umgekehrt kann bei Auftreten von Nebenwirkungen die Tagesdosis um 10-20 % reduziert werden.

Muss die Dosis plötzlich erheblich gesteigert werden, um einen ausreichenden Effekt zu erreichen, so ist an eine Funktionsstörung der Pumpe bzw. eine Knickung, Ruptur (Reißen) oder Verschiebung des Katheters zu denken.

Die Erhaltungsdosis zur Langzeitbehandlung von Patienten mit **spinaler Spastik** mit kontinuierlicher intrathekalen Infusion von Baclofen SUN beträgt normalerweise 300-800 Mikrogramm Baclofen/Tag. Die niedrigsten und höchsten dokumentierten Tagesdosen, die einzelnen Patienten während der Dosiseinstellung 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 Spastik** betrug die Erhaltungsdosis zur Langzeitbehandlung mit kontinuierlicher intrathekalen Infusion von Baclofen 22-1400 Mikrogramm Baclofen/Tag. Die mittlere Tagesdosis wird nach einer Beobachtungsdauer von 1 Jahr mit 276 Mikrogramm, nach 2 Jahren mit 307 Mikrogramm angegeben. Kinder unter 12 Jahren benötigen üblicherweise niedrigere Dosierungen (die Tagesdosis betrug 24-1199 Mikrogramm mit einem Mittelwert von 274 Mikrogramm/Tag).

Falls es die Technik der Pumpe zulässt, kann nach Erreichen einer konstanten Tagesdosis und Stabilisierung der antispastischen Wirkung versucht werden, die Verabreichung an die Tagesrhythmik der Spastizität anzupassen. Beispielsweise kann es nachts verstärkt zu Spasmen kommen, die unter Umständen eine 20%ige Steigerung der Infusionsrate pro Stunde erfordern. Veränderungen der Infusionsgeschwindigkeit sollten so programmiert werden, dass sie 2 Stunden, bevor der klinische Effekt gewünscht wird, einsetzen.

Während der gesamten Behandlungsdauer sind regelmäßige Kontrollen im Behandlungszentrum, mindestens in monatlichen Zeitabständen, hinsichtlich der Verträglichkeit von Baclofen SUN und bezüglich Infektionszeichen notwendig. Die Funktionsfähigkeit des Infusionssystems muss regelmäßig kontrolliert werden. Eine örtliche Infektion oder eine Fehlfunktion des Katheters kann zu einer Unterbrechung der intrathekalen Gabe von Baclofen mit lebensbedrohlichen Folgeerscheinungen führen (siehe Abschnitt 4.4).

Die notwendige Konzentration an Baclofen in der Pumpenfüllung hängt von der Gesamttagesdosis sowie von der Abgabegeschwindigkeit der Pumpe ab. Werden andere Baclofen-Konzentrationen als 0,05 mg/ml, 0,5 mg/ml oder 2 mg/ml benötigt, muss Baclofen SUN unter aseptischen Bedingungen mit steriler, konservierungsmittelfreier Natriumchloridlösung für Injektionszwecke verdünnt werden. In diesem Zusammenhang sind die Anweisungen des Pumpenherstellers zu beachten.

Bei ca. 5 % der Patienten kann es während einer Langzeitbehandlung zu einem erhöhten Dosisbedarf infolge Wirkverlust („Toleranzentwicklung“) kommen. Wie in der Literatur beschrieben, wirkt ein Baclofen-freies Intervall von 10 bis 14 Tagen, in dem Morphinsulfat ohne Konservierungsstoffe intrathekal verabreicht wird, dieser Toleranzentwicklung entgegen. Nach diesem Intervall ist ein Ansprechen auf die Baclofen-Behandlung unter Umständen wieder möglich. Es sollte beim Wechsel von Baclofen zu Morphin, und umgekehrt, mit Vorsicht vorgegangen werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Behandlung sollte dann mit der Anfangsdosis für die kontinuierliche Infusion wieder aufgenommen werden. Im Anschluss daran muss die Dosis neu angepasst werden, um Nebenwirkungen aufgrund einer Überdosierung zu vermeiden. Dies sollte wieder unter stationären Bedingungen 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 vermindern und unerwünschte Wirkungen verstärken (siehe Abschnitt 4.3).

Baclofen SUN 10 mg/20 ml Infusionslösung **Baclofen SUN 10 mg/5 ml Infusionslösung**



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 Grad 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 Verstoffwechslung von Baclofen nach intrathekaler 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 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 und Jugendlichen im Alter von 4 bis < 18 Jahren mit einer zerebralen oder spinalen Spastik beträgt die anfängliche Erhaltungsdosis zur Langzeitbehandlung mit kontinuierlicher Infusion von Baclofen SUN 25-200 Mikrogramm/Tag (mittlere Tagesdosis: 100 Mikrogramm/Tag). Während des ersten Behandlungsjahres besteht die Tendenz, dass eine höhere Gesamttagesdosis erforderlich wird und die Erhaltungsdosis dem individuellen klinischen Ansprechen entsprechend angepasst werden muss. Die Erfahrungen mit Dosierungen über 1000 Mikrogramm/Tag sind begrenzt.

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 es bei dieser Patientengruppe häufiger zu Nebenwirkungen kommen kann. Daher sollten ältere Patienten sorgfältig hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen überwacht werden.

Unterbrechen der Behandlung

Die Behandlungsdauer ist nicht begrenzt.

Außer in Notfällen infolge von Überdosierung oder beim Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen sollte die Behandlung immer mit allmählich ausschleichender Dosierung beendet werden. Baclofen SUN darf nicht abrupt abgesetzt werden. Bei einer abrupten Unterbrechung der intrathekalen Gabe von Baclofen kann es, unabhängig von dem Grund für die Unterbrechung, zu Folgeerscheinungen wie hohem Fieber, Veränderungen des Geisteszustandes, vermehrter Spastik als Rebound-Effekt und Muskelstarre kommen, die in seltenen Fällen zu Krampfanfällen/ Status epilepticus, Rhabdomyolyse, Multiorganversagen und Tod führen können (siehe Abschnitt 4.4).

Ein abruptes Absetzen von Baclofen SUN, besonders bei Dosen, die über dem normalen Bereich liegen, kann zu einer unerträglichen Verstärkung der Spastik führen. Bei abruptem Absetzen von Baclofen Tabletten sind außerdem Verwirrtheit, Sinnestäuschungen, Verstimmungszustände mit Halluzinationen, Krampfanfälle/Status epilepticus, sowie zeitweilig verstärkte Spastik, vor allem nach Langzeittherapie, aufgetreten.

Absetzerscheinungen

Bei einer abrupten Unterbrechung der intrathekalen Gabe von Baclofen kann es, unabhängig von dem Grund für die Unterbrechung, zu Folgeerscheinungen wie hohem Fieber, Veränderungen des Geisteszustandes, vermehrter Spastik als Rebound-Effekt und Muskelstarre kommen, die in seltenen Fällen zu Krampfanfällen/Status epilepticus, Rhabdomyolyse, Multiorganversagen und Tod führen können (siehe Abschnitt 4.4).

Die auftretenden Absetzerscheinungen 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).

Baclofen SUN 10 mg/20 ml Infusionslösung Baclofen SUN 10 mg/5 ml Infusionslösung



4.3 Gegenanzeigen

Baclofen SUN darf nicht angewendet werden bei:

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

Baclofen SUN darf 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

Eine intrathekale Baclofen-Therapie ist nützlich, jedoch gefährlich. Eine sorgfältige präoperative Beurteilung ist verpflichtend.

Der Patient muss über die Risiken dieser Behandlungsmethode ausreichend informiert werden und physisch und psychisch mit der Pumpe zurechtkommen. Es ist wichtig, dass die verantwortlichen Ärzte und alle an der Betreuung des Patienten beteiligten Personen eine angemessene Einweisung zu Anzeichen und Symptomen einer Überdosierung, den bei einer Überdosierung anzuwendenden Verfahren und der richtigen häuslichen Pflege der Pumpe und der Einstichstelle erhalten.

Die Test-, Implantations- und Dosisanpassungsphasen der intrathekalen Behandlung sind stationär unter engmaschiger Überwachung durch entsprechend fachlich qualifizierte Ärzte in Zentren mit spezieller Erfahrung durchzuführen werden, um eine kontinuierliche Überwachung der Patienten zu gewährleisten.

Wegen möglicher lebensbedrohlicher Zwischenfälle oder schwerwiegender Nebenwirkungen sollte die entsprechende intensivmedizinische Ausstattung unmittelbar verfügbar sein. Entsprechende Vorsichtsmaßnahmen müssen vor Beginn der Behandlung getroffen werden.

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

Bei einer abrupten Unterbrechung der intrathekalen Gabe von Baclofen kann es, unabhängig von dem Grund für die Unterbrechung, zu Folgeerscheinungen wie hohem Fieber, Veränderungen des Geisteszustandes, vermehrter Spastik als Rebound-Effekt und Muskelstarre kommen, die in seltenen Fällen zu Krampfanfällen/Status epilepticus, Rhabdomyolyse, Multiorganversagen und Tod führen können.

Um eine abrupte Unterbrechung der intrathekalen Gabe von Baclofen zu verhindern, muss besonders auf die korrekte Programmierung und die Überwachung des Infusionssystems, auf die Zeitpläne und Verfahren beim Nachfüllen der Pumpe sowie auf die Alarmsignale der Pumpe geachtet werden. Die Patienten und deren Pflegepersonen müssen auf die Notwendigkeit hingewiesen werden, die festgelegten Termine für das Nachfüllen einzuhalten und über die Frühsymptome eines Baclofen-Entzugs unterrichtet werden. Besondere Aufmerksamkeit benötigen Patienten mit offensichtlichem Risiko (z.B. Patienten mit Rückenmarksverletzungen im Bereich des 6. Brustwirbelkörpers oder darüber, Patienten, die Schwierigkeiten haben, sich verständlich zu machen, oder Patienten, bei denen in der Vorgeschichte bereits Entzugssymptome nach dem Absetzen von oralem oder intrathekalem Baclofen aufgetreten sind).

Die Hersteller der Infusionssysteme geben spezielle Anweisungen für die Programmierung bzw. das Nachfüllen der Pumpen, denen genau Folge zu leisten ist. Es liegen nur Erfahrungen mit der Anwendung von SynchroMed® Infusionssystemen vor. Gesicherte Erfahrungen mit anderen implantierbaren Pumpensystemen liegen nicht vor.

Die Voraussetzungen für eine Behandlung mit Baclofen SUN Infusionslösung schließen die Verträglichkeit und das Ansprechen auf die intrathekale Einzelinjektion von Baclofen SUN 0,05 mg/1 ml in einer Dosierung bis zu 100 Mikrogramm Baclofen (als Bolusinjektion), ein. Vor Beginn der Behandlung mit Baclofen SUN sollte eine unbefriedigende Behandlung mit anderen Antispastika schrittweise abgesetzt werden.

Entzündungen an der Spitze des implantierten Katheters

Es wurde über Entzündungen an Spitze des implantierten Katheters berichtet, die zu schwerwiegenden neurologischen Beeinträchtigungen, einschließlich Paralyse führen können. Obwohl diese unter Baclofen berichtet wurden, wurden diese nicht durch ein Kontrast-MRT oder durch Histopathologie bestätigt.

Baclofen SUN 10 mg/20 ml Infusionslösung Baclofen SUN 10 mg/5 ml Infusionslösung



Die häufigsten Symptome, die mit einer Entzündung 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) Schmerzen;
- 3) neurologische(s) Defizit/Dysfunktion.

Krankenhausärzte sollten Patienten, die eine intrathekale Therapie erhalten, sorgfältig hinsichtlich des Auftretens jeglicher neuer neurologischer Zeichen oder Symptome überwachen.

Ärzte sollten ihr medizinisches Urteilsvermögen, bezüglich der am besten geeigneten Überwachung, die auf die medizinischen Bedürfnisse ihrer Patienten zugeschnitten ist, anwenden, um Prodromalsymptome und -zeichen für Entzündungen zu identifizieren, 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.

Überwachung der Patienten

Nach chirurgischer Implantation der Pumpe und besonders während der Anfangsphase der Pumpenaktivität und bei einer Veränderung der Baclofen-Konzentration oder der Infusionsgeschwindigkeit, 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.

Testphase

Bei Applikation der initialen Testdosen sind die respiratorischen und kardiovaskulären Funktionen sorgfältig zu überwachen. 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.

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. Eine lokale Infektion oder eine Fehlposition des Katheters kann auch zu einer fehlerhaften Bereitstellung des Arzneimittels führen, woraus ein plötzliches Absetzen von Baclofen SUN und der entsprechenden Symptome resultieren kann (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung unter „Absetzerscheinungen“).

Nachfüllen des Pumpenreservoirs

Das Auffüllen des Reservoirs muss von geschultem und qualifiziertem Personal in Übereinstimmung mit den Anweisungen des Pumpenherstellers durchgeführt werden. Wiederauffüllungen sollten entsprechend geplant werden, um eine übermäßige Entleerung des Reservoirs, was zur Wiederkehr der Spastizität oder zu potentiell lebensbedrohlichen Symptomen eines Absetzens von Baclofen SUN führen würde, zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung unter „Absetzerscheinungen“). Beim Nachfüllen der Pumpe sollte darauf geachtet werden, den Inhalt des Katheters nicht in den intrathekalen Raum zu entleeren.

Eine strikte Asepsis ist erforderlich, um eine mikrobielle Kontamination und Infektion zu vermeiden.

Beim Befüllen einer Pumpe mit Injektionsöffnung, die einen direkten Zugang zum Intrathekalkatheter ermöglicht, ist äußerste Vorsicht geboten, da eine direkte Injektion in den Katheter durch die Zugangsöffnung zu einer lebensbedrohlichen Überdosierung führen kann.

Zusätzliche Hinweise zur Dosisanpassung

Gelegentlich ist eine gewisse Spastizität erforderlich, um die Körperhaltung und das Gleichgewicht oder sonstige Funktionen aufrechtzuerhalten. Um übermäßige Schwäche und einen Sturz des Patienten zu vermeiden, ist Baclofen SUN in diesen Fällen mit Vorsicht anzuwenden. Auch zur Unterstützung der Kreislaufunktionen und möglicherweise zur Verhütung einer tiefen Venenthrombose können ein gewisser Muskeltonus sowie gelegentliche Spasmen notwendig sein.

Baclofen SUN 10 mg/20 ml Infusionslösung Baclofen SUN 10 mg/5 ml Infusionslösung



Absetzerscheinungen

Das abrupte Absetzen von Baclofen SUN kann sich, unabhängig von der Ursache selbst, an vermehrter Spastik als Rebound-Effekt, Pruritus, Parästhesien (Kribbeln oder Brennen) und Hypotension zeigen. Dies kann zu Folgeerscheinungen wie einer übersteigerten Aktivität mit schnellen, unkontrollierten Spasmen, zu erhöhter Körpertemperatur und zu Symptomen führen, die einem malignen neuroleptischen Syndrom ähneln, wie z.B. 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 potentiellies Risiko der abrupten Unterbrechung der Zufuhr.

Zu den Frühsymptomen des Baclofen-Entzugs gehören ein Wiederauftreten der ursprünglich vorhandenen Spastik, Juckreiz, niedriger Blutdruck und Parästhesien. Einige 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. Patienten und deren Betreuer sollten auf die Wichtigkeit der Einhaltung der Termine zur Wiederauffüllung hingewiesen werden und sollten hinsichtlich der Zeichen und Symptome eines Baclofen-Entzugs, besonders hinsichtlich solcher, die im Frühstadium eines Entzugs auftreten (z.B. Priapismus), geschult werden.

Weitere Symptome eines abrupten Absetzens können sein: Halluzinationen, psychotische, manische oder paranoide Zustände, starke Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit. Im Einzelfall eines Stiff-Man-ähnlichen Syndroms ist eine vegetative Krise mit Herzversagen beobachtet worden.

In den meisten Fällen traten die Entzugssymptome innerhalb von Stunden oder wenigen Tagen nach Unterbrechung der intrathekalen Gabe auf. Häufige Gründe für die abrupte Unterbrechung der intrathekalen Gabe 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-Gabe zu vermeiden, muss auf die Programmierung und die Überwachung des Infusionssystems, die Zeitpläne und die Verfahren für das Nachfüllen der Pumpe sowie auf die Alarmsignale der Pumpe besonders geachtet werden.

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. Wenn jedoch die Wiederaufnahme der intrathekalen Baclofen-Zufuhr nur mit Verzögerung wiederaufgenommen werden kann, kann eine Behandlung mit GABA-Agonisten wie oralem oder enteralem Baclofen oder oralen, enteralen oder intravenösen Benzodiazepinen potentiell tödliche Folgeerscheinungen verhindern. Allerdings besteht keine Gewähr, dass die alleinige Gabe von oralem oder enteralem Baclofen ausreicht, die Verschlimmerung der Entzugssymptome von intrathekalem Baclofen zu verhindern.

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), d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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), siehe Abschnitt 4.2.

Vorsichtsmaßnahmen bei speziellen Patientengruppen

Bei Patienten mit einem **abnormem Liquorfluss** kann die Zirkulation der Arzneimittel und damit die antispastische Aktivität unzureichend sein.

Psychotische Störungen, Schizophrenie, Verwirrheitszustände oder Parkinson-Krankheit können durch eine Behandlung mit oralem Baclofen verschlimmert werden. Patienten, die an diesen Erkrankungen leiden, sollten daher vorsichtig behandelt und engmaschig überwacht werden.

Patienten mit bekannter **Epilepsie**, sollten eine besondere Aufmerksamkeit erhalten, da bei einer Überdosierung oder bei Absetzen von Baclofen SUN sowie bei Patienten, die in therapeutischen Dosen behandelt wurden, von gelegentlichen Krampfanfällen berichtet wurde.

Intrathekales Baclofen sollte mit Vorsicht bei Patienten mit einer **autonomen Dysreflexie** in der Anamnese verwendet werden. Das Vorhandensein von nozizeptiven Reizen oder ein abruptes Absetzen von Baclofen SUN kann eine autonome Dysreflexie auslösen.

Baclofen SUN 10 mg/20 ml Infusionslösung Baclofen SUN 10 mg/5 ml Infusionslösung



Baclofen sollte bei Patienten mit **zerebrovaskulärer oder respiratorischer Insuffizienz** mit Vorsicht angewendet werden.

Ein Effekt von Baclofen SUN auf **zugrunde liegende, nicht ZNS-bezogene Erkrankungen** ist unwahrscheinlich, da seine systemische Verfügbarkeit wesentlich geringer ist als nach oraler Verabreichung. Beobachtungen nach oraler Baclofen-Therapie deuten darauf hin, dass bei Patienten mit Magengeschwüren in der Anamnese und einer bereits bestehenden Sphinkter-Hypertonie Vorsicht geboten ist.

Vorsichtsmaßnahmen bei pädiatrischen Patienten

Bei Patienten mit einer Spastik aufgrund einer Kopfverletzung wird empfohlen, keine Langzeit-Baclofen-Therapie durchzuführen, bis die Symptome der Spastizität stabil sind (d.h. Mindestens ein Jahr nach der Verletzung).

Kinder sollten ein ausreichendes Körpergewicht haben, um die implantierbare Pumpe für die chronische Infusion erhalten zu können. Die Anwendung von Baclofen bei pädiatrischen Patienten sollte nur von Fachärzten mit den erforderlichen Kenntnissen und Erfahrungen verschrieben werden. Es liegen nur sehr begrenzte klinische Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Baclofen bei Kindern unter vier Jahren vor.

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. In seltenen Fällen wurden bei Verwendung von oralem Baclofen erhöhte SGOT-, alkalische Phosphatase- und Glucosespiegel im Serum berichtet.

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.

Skoliose

Bei Patienten, die mit Baclofen SUN behandelt wurden, wurde über das Auftreten einer Skoliose oder Verschlechterung einer vorbestehenden Skoliose berichtet. Anzeichen einer Skoliose sollten während der Behandlung mit Baclofen SUN überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Die gleichzeitige Verabreichung von anderen intrathekalen Mitteln zusammen mit Baclofen SUN wird nicht empfohlen.

Vorzugsweise sollte vor Beginn einer Baclofen-Infusion der Versuch unternommen werden, begleitende orale antispastische Arzneimittel zu reduzieren oder abzusetzen. Jedoch sollte eine plötzliche Reduktion oder Unterbrechung während einer dauerhaften intrathekalen Baclofen-Therapie vermieden werden.

Die bisherige Erfahrung mit der Anwendung von Baclofen in Kombination mit systemischen Arzneimitteln reicht nicht aus, um spezifische Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln vorherzusagen. Aber es wird vermutet, dass die geringe systemische Exposition von Baclofen, wie sie nach intrathekaler Verabreichung beobachtet wird, das Risiko für mögliche pharmakokinetische Wechselwirkungen verringert (siehe Abschnitt 5.2).

Erfahrungen mit oralem Baclofen deuten darauf hin, dass:

Alkohol und andere das ZNS beeinflussende Arzneimittel

Es kann zu einer verstärkten Sedierung kommen, wenn Baclofen SUN zusammen mit anderen Arzneimitteln, die auf das ZNS wirken (z.B. Analgetika, Neuroleptika, Barbiturate, Benzodiazepine, Anxiolytika) oder mit Alkohol angewendet wird.

Insbesondere ist gleichzeitiger Alkoholkonsum zu vermeiden, da die Wechselwirkungen mit Alkohol unvorhersehbar sind.

Trizyklische Antidepressiva

Bei gleichzeitiger Einnahme von Baclofen Tabletten können bestimmte Arzneimittel zur Behandlung der Depression (trizyklische Antidepressiva) den Effekt verstärken und es kann dadurch eine erhebliche Muskeler schlaffung auftreten. Deshalb ist eine solche Wechselwirkung bei gleichzeitiger Anwendung von intrathekalem Baclofen und trizyklischen Antidepressiva nicht auszuschließen.

Baclofen SUN 10 mg/20 ml Infusionslösung Baclofen SUN 10 mg/5 ml Infusionslösung



Antihypertonika

Bei Kombination von Baclofen Tabletten mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann es zu einem verstärkten Blutdruckabfall kommen. Daher sollte auch bei gleichzeitiger Verabreichung von intrathekalem Baclofen und blutdrucksenkenden Arzneimitteln der Blutdruck regelmäßig kontrolliert werden. Gegebenenfalls muss die Dosierung des blutdrucksenkenden Arzneimittels reduziert werden.

Morphin

Bei der Kombination von Baclofen mit Morphin ist es in einem Fall zu einem Blutdruckabfall gekommen. Es ist nicht auszuschließen, dass es dabei auch zu Atemstörungen oder zentralnervösen Störungen kommen kann. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Opiaten oder Benzodiazepinen ein erhöhtes Risiko für die genannten Störungen zu beachten.

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/Dopa-Decarboxylase (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). Im Vergleich zu einer oralen Verabreichung erwies sich intrathekal verabreichtes Baclofen bei Mäusen, Ratten und Kaninchen als nicht teratogen (siehe Abschnitt 5.3).

Baclofen SUN darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der erwartete Nutzen für die Mutter überwiegt die möglichen Risiken für das Kind.

Stillzeit

Baclofen geht in die Muttermilch über. Da keine ausreichenden Daten vorliegen, kann über die Konzentration in der Muttermilch keine Aussage gemacht werden. Baclofen SUN darf 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, verschwommener Sicht und Entzugssymptome. Das Bedienen von Maschinen kann gefährlich sein.

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

Einige der unten aufgeführten Nebenwirkungen wurden bei Patienten mit spinaler Spastik beobachtet, jedoch können diese auch bei Patienten mit zerebraler Spastik auftreten. Nebenwirkungen, die in beiden Populationen häufiger auftreten, sind unten angegeben.

Baclofen SUN 10 mg/20 ml Infusionslösung
Baclofen SUN 10 mg/5 ml Infusionslösung



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)

Tabelle 1

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich:	Dehydration
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Depression, Agitiertheit, Angst
Gelegentlich:	Suizidgedanken, Suizidversuch, Paranoia, Halluzinationen, Euphorie
Nicht bekannt	Dysphorie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Somnolenz
Häufig:	Krämpfe, Verwirrtheit, Desorientierung, Lethargie, Dysarthrie, Kopfschmerzen, Parästhesie, Insomnie, Sedierung, Schwindel
Gelegentlich	Ataxie, Gedächtnisverlust, Nystagmus
Krampfanfälle und Kopfschmerzen treten bei Patienten mit zerebraler Spastik häufiger auf als bei Patienten mit spinaler Spastik.	
Augenerkrankungen	
Häufig:	Akkommodationsstörungen, verschwommene Sicht, Diplopie
Herzerkrankungen	
Gelegentlich:	Bradykardie
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	orthostatische Hypotonie
Gelegentlich:	tiefe Venenthrombose, Hypertonie, Gesichtsrötung, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Atemdepression, Aspirationspneumonie, Dyspnoe
Nicht bekannt	Bradypnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Emesis, Obstipation, Diarrhoe, Nausea, Xerostomie, verminderter Appetit, Hypersalivation
Gelegentlich:	Ileus, Dysphagie, Hypergeusie
Nausea und Emesis treten bei Patienten mit zerebraler Spastizität häufiger auf als bei Patienten mit spinaler Spastik.	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Urtikaria, Pruritus, peripheres Ödem und/oder Gesichtsoedem
Gelegentlich:	Alopezie, Hyperhidrose
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	
Sehr häufig:	Hypotonie
Häufig:	erhöhte Muskelspannung
Nicht bekannt:	Skoliose
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Harnretention, Inkontinenz
Harnverhalt tritt bei Patienten mit zerebraler Spastizität häufiger auf als bei Patienten mit spinaler Spastik.	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Sexuelle Dysfunktion (Baclofen SUN kann die Erektions- und Ejakulationsfähigkeit beeinträchtigen. Dieser Effekt ist normalerweise nach Absetzen von Baclofen SUN reversibel.)
Nicht bekannt:	erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Asthenie, Schmerzen, Fieber, Schüttelfrost
Gelegentlich	Hypothermie
Selten:	lebensbedrohliche Entzugssymptome aufgrund einer Störung bei der Arzneimittelverabreichung (siehe Abschnitt 4.4)

Baclofen SUN 10 mg/20 ml Infusionslösung Baclofen SUN 10 mg/5 ml Infusionslösung



Nebenwirkungen bedingt durch das Infusionssystem

Diese können sein: Entzündungen an der Katheterspitze, Dislokation/Abknicken/Ruptur (Reißen) des Katheters mit möglichen Komplikationen, Infektion der Implantationsstelle, Meningitis, Septikämie, Pumpentaschenserosome und -hämatome mit möglicher 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 ersten Hinweisen auf eine Überdosierung mit Baclofen SUN ist, sofern sich der Patient in ambulanter Betreuung befindet, sofort die stationäre Einweisung des Patienten zu veranlassen.

Auf Symptome einer Überdosierung muss während der gesamten Dauer der Behandlung geachtet werden, besonders aber während der Test- und Dosisanpassungsphase sowie bei erneuter Anwendung von Baclofen SUN nach einer Behandlungspause.

In einem Fall sind bei einem erwachsenen Patienten nach Injektion einer Einzeldosis von 25 Mikrogramm Baclofen (intrathekal) Anzeichen einer schweren Überdosierung (Koma) aufgetreten. Andererseits wurden in Einzelfällen Tagesdosen von 4.000 Mikrogramm 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, Krämpfe, Bewusstseinsverlust, Hypothermie, Hypersalivation, Übelkeit und Erbrechen.

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

Eine schwerwiegende Überdosierung kann durch versehentliche Abgabe des Katheterinhalts, Fehler bei der Pumpenprogrammierung, übermäßige schnelle Dosissteigerungen oder gleichzeitige Behandlung mit oralem Baclofen auftreten. Mögliche Pumpenfehlfunktionen sollten ebenfalls untersucht werden.

Therapie bei Überdosierung

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

- Möglichst rasche Entfernung der restlichen Baclofen-Lösung aus der Pumpe.
- Patienten mit Atemdepression sollten intubiert werden, bis das Baclofen eliminiert ist.
- Unterstützung der kardiovaskulären Funktion. Wenn Krämpfe auftreten, sollte vorsichtig Diazepam i.v. verabreicht werden.
- Blutdruck, Puls, Körpertemperatur, Herzrhythmus und Atemfrequenz sollten überwacht werden.

Wenn dies ohne chirurgischen Eingriff möglich ist, sollte der Intrathekalkatheter so bald wie möglich von der Pumpe getrennt und die Infusionsflüssigkeit zusammen mit etwas Liquor (bis zu 30-40 ml wird empfohlen) abgelassen werden.

Baclofen SUN 10 mg/20 ml Infusionslösung Baclofen SUN 10 mg/5 ml Infusionslösung



5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskelrelaxans, andere zentral wirkende Arzneimittel, ATC-Code: M03BX01

Baclofen ist ein p-Chlorphenyl-Derivat der ubiquitär im zentralen Nervensystem vorkommenden Gamma-Aminobuttersäure (GABA), dem wichtigsten hemmenden Transmitter im ZNS.

Baclofen unterdrückt sowohl die monosynaptische als auch die polysynaptische Reflexübertragung im Rückenmark, indem es die GABA_B-Rezeptoren stimuliert. Baclofen ist ein chemisches Analogon des inhibitorischen Neurotransmitters Gamma-Aminobuttersäure (GABA).

Die neuromuskuläre Übertragung wird durch Baclofen nicht beeinflusst. Baclofen hat eine antinociceptive Wirkung. Bei neurologischen Erkrankungen, die mit einem Spasmus der Skelettmuskeln einhergehen, zeigen sich die klinischen Wirkungen von Baclofen in Form einer vorteilhaften Wirkung auf die Reflexmuskelkontraktionen und in Form einer deutlichen Erleichterung von schmerzhaften Spasmen, Automatismus und Klonus. Baclofen verbessert die Beweglichkeit des Patienten/der Patientin und erleichtert ihm/ihr die Behandlung ohne Hilfe und die Physiotherapie.

Konsequente wichtige Gewinne umfassen eine verbesserte Gehfähigkeit, Verhinderung und Heilung von Dekubitusgeschwüren und bessere Schlafmuster aufgrund der Eliminierung von schmerzhaften Muskelkrämpfen. Darüber hinaus erfahren Patienten eine Verbesserung der Blasen- und Sphinkterfunktion und die Katheterisierung wird erleichtert, was insgesamt zu einer signifikante Verbesserung der Lebensqualität des Patienten führt. Es wurde gezeigt, dass Baclofen allgemeine ZNS-dämpfende Eigenschaften hat, die Sedierung, Somnolenz sowie respiratorische und kardiovaskuläre Depression verursachen.

Baclofen erlaubt, wenn es direkt in den intrathekalen Raum verabreicht wird, eine wirksame Behandlung der Spastizität mit Dosen, die mindestens 100-mal kleiner sind als solche, die für eine orale Verabreichung verwendet werden.

Intrathekaler Bolus

Im Allgemeinen tritt der Beginn der Wirkung eine halbe bis eine Stunde nach der Verabreichung einer einzelnen intrathekalen Dosis ein. Die maximale spasmolytische Wirkung wird etwa 4 Stunden nach der Verabreichung beobachtet und hält 4 bis 8 Stunden an. Der Beginn, die maximale Antwort und die Wirkdauer können je nach der Dosis und dem Schweregrad der Symptome, sowie je nach Methode und Geschwindigkeit der Arzneimittelverabreichung bei einzelnen Patienten variieren.

Dauerhafte Infusion

Die antispastische Wirkung von Baclofen wird erst 6 bis 8 Stunden nach Beginn der dauerhaften Infusion beobachtet. Die maximale Wirksamkeit wird innerhalb von 24 bis 48 Stunden beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die systemische Verfügbarkeit von Baclofen (Baclofen SUN) ist nach intrathekaler Gabe wesentlich 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 Abgabe von Baclofen in den Liquorraum ermöglicht eine wirksame Behandlung der Spastizität mit Dosierungen, die mindestens 100-mal 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 intrathekal verabreichtes Baclofen sich überwiegend in diesem verteilt. Mit der kontinuierlichen intrathekalen Infusion von Tagesdosen zwischen 50 und 1.200 Mikrogramm werden Steady-State-Konzentrationen von Baclofen im Liquor des Lumbalbereiches von 130 bis 1.240 Nanogramm/ml innerhalb von 1 bis 2 Tagen erreicht. Im Steady-State ergab sich während der

Baclofen SUN 10 mg/20 ml Infusionslösung Baclofen SUN 10 mg/5 ml Infusionslösung



kontinuierlichen intrathekalen Infusion von Tagesdosen zwischen 95 und 190 Mikrogramm ein Baclofen-Konzentrationsgradient von lumbal nach cisternal von im Mittel 4:1 (Bereich 8,7:1 bis 1,8:1). Dieser ist von der Körperlage des Patienten unabhängig. Die Baclofen-Lösungen aller 3 Stärken (Dichte: $1,003 \pm 0,001 \text{ g/cm}^3$ bei $23 \text{ }^\circ\text{C}$) und der menschliche Liquor (Dichte: $1,006\text{-}1,008 \text{ g/cm}^3$) sind praktisch isobar. Unter der intrathekalen Infusion klinisch üblicher Baclofen-Dosierungen liegen die Baclofen Plasmakonzentrationen unter 5 Nanogramm/ml (bei Kindern ≤ 10 Nanogramm/ml) und damit unterhalb der analytischen Quantifizierungsmöglichkeiten.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit aus dem Liquor beträgt nach Verabreichung einer einzelnen intrathekalen Bolusinjektion/Kurzzeitinfusion von 50 bis 135 Mikrogramm Baclofen 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 Liquors). Damit wird die über 24 Stunden hinweg infundierte Baclofen-Dosis praktisch innerhalb des gleichen Zeitraums vollständig mit 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 Eliminationswege haben nach dem derzeitigen Kenntnisstand keine Bedeutung.

Aus tierexperimentellen Untersuchungen geht hervor, dass nach Gabe höherer Dosen des Wirkstoffs dieser im Liquor kumuliert. Inwieweit dieser Befund auf den Menschen zutrifft 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 Verstoffwechslung von Baclofen jedoch keine signifikante Rolle spielt, ist es unwahrscheinlich, dass sich die Pharmakokinetik bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen auf ein klinisch signifikantes Niveau verändert.

Nierenfunktionsstörung

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten nach Verabreichung von Baclofen an Patienten mit Nierenfunktionsstörungen vor. 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 intrathekalen 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 derselben 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.

Baclofen SUN 10 mg/20 ml Infusionslösung Baclofen SUN 10 mg/5 ml Infusionslösung



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/20 ml

Klare, farblose Ampullen aus Glasart Typ I (Ph.Eur.) mit 20 ml Infusionslösung.
Packungen mit 1 oder 5 Ampullen.

Baclofen SUN 10 mg/5 ml

Klare, farblose Ampullen aus Glasart Typ I (Ph.Eur.) mit 5 ml Infusionslösung.
Packungen mit 1 oder 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/20 ml und 10 mg/5 ml Infusionslösung unter aseptischen Bedingungen ausschließlich mit steriler, Konservierungsmittel-freier Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 % w/v) verdünnt werden.

Baclofen SUN 10 mg/20 ml Infusionslösung
Baclofen SUN 10 mg/5 ml Infusionslösung



7. INHABER DER ZULASSUNG

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Tel.: 0214-40399-0
Fax: 0214-40399-199
E-Mail: info.de@sunpharma.com
Internet: www.sunpharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

70825.00.00
70826.00.00

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

September 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

V03-00