FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Baclofen neuraxpharm Intrathekal 0,5 mg/ml Infusionslösung
Baclofen neuraxpharm Intrathekal 2 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Baclofen neuraxpharm Intrathekal 0,5 mg/ml Infusionslösung
1 ml Infusionslösung enthält 0,5 mg (500 Mikrogramm) Baclofen.
Eine Ampulle mit 20 ml Infusionslösung enthält 10 mg (10 000 Mikrogramm) Baclofen.

Baclofen neuraxpharm Intrathekal 2 mg/ml Infusionslösung
1 ml Infusionslösung enthält 2 mg (2 000 Mikrogramm) Baclofen.
Eine Ampulle mit 5 ml Infusionslösung enthält 10 mg (10 000 Mikrogramm) Baclofen.
Eine Ampulle mit 20 ml Infusionslösung enthält 40 mg (40 000 Mikrogramm) Baclofen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare, farblose Lösung.
pH-Wert: 6,0 bis 8,0
Osmolarität: 0,5 mg/ml: 270 bis 300 mOsm/kg
2 mg/ml: 285 bis 315 mOsm/kg

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 medikamentösen Standardtherapie nicht erfolgreich behandelt werden kann.

Kinder und Jugendliche (4 bis <18 Jahre)
Baclofen neuraxpharm Intrathekal 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 angewendetes Muskelrelaxans (einschließlich oral angewendetem Baclofen) nicht ansprechen und/oder bei denen bei Einnahme der effektiven oralen Dosis inakzeptable Nebenwirkungen auftreten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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.

Dosierung
Baclofen neuraxpharm Intrathekal 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.

Um das optimale Dosierungsschema für intrathekales Baclofen festzulegen, erhält jeder Patient vor der Dauerbehandlung während einer anfänglichen Testphase über einen intrathekalen Katheter oder eine Lumbalpunktion eine Bolusinjektion mit 0,05 mg/ml intrathekalem Baclofen, 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-Lösung zugeführt werden.

Implantationsphase/Dosisanpassungsphase (unter stationären Bedingungen)

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

Die anfängliche Gesamttagesdosis an intrathekalem Baclofen 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 % bis 30 % der vorhergehenden Dosis, bei Patienten mit zerebraler Spastik 5 % bis 15 % nicht überschreiten. Bei Verwendung einer programmierbaren Pumpe empfiehlt es sich, die Dosis nur einmal innerhalb von 24 Stunden anzupassen. Bei nicht programmierbaren Pumpen mit 76 cm Katheterlänge, 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, sind die Funktionstüchtigkeit der Pumpe und die Durchgängigkeit des Katheters zu überprüfen.

Im Allgemeinen wird bei Patienten mit spinaler Spastik bis zu einer Erhaltungsdosis von 300 Mikrogramm/Tag bis 800 Mikrogramm/Tag gesteigert. Patienten mit zerebraler Spastik benötigen in der Regel 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 ohne unzumutbare Nebenwirkungen zeigt.
Eine gewisse verbleibende Spastizität ist wünschenswert, 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 hilfreich sein.
Da die therapeutische Wirkung im Verlauf der Behandlung nachlassen oder der Schweregrad der Spastik sich ändern kann, muss zumeist während der Langzeittherapie unter stationären Bedingungen eine Dosisanpassung vorgenommen werden. Auch hier kann die Tagesdosis bei Patienten mit spinaler Spastik um 10 % bis 30 %, bei Patienten mit zerebraler Spastik um 5 % bis 20 % (Obergrenze) durch Veränderung der Abgabegeschwindigkeit der Pumpe oder durch Änderung der Konzentration von Baclofen im Reservoir erhöht werden. Umgekehrt kann bei Auftreten von Nebenwirkungen die Tagesdosis um 10 % bis 20 % reduziert werden.

Muss die Dosis plötzlich erheblich gesteigert werden, um eine ausreichende Wirkung zu erzielen, ist an eine Funktionsstörung der Pumpe oder eine Knickung, Ruptur (Reißen) oder Verschiebung des Katheters zu denken.

Die Erhaltungsdosis zur Langzeitbehandlung von Patienten mit spinaler Spastik mit kontinuierlicher intrathekaler Infusion von Baclofen beträgt normalerweise 300 Mikrogramm bis 800 Mikrogramm Baclofen pro Tag. Im Rahmen der Anpassung der Dosis an den Einzelfall bei diesen Patienten sind als niedrigste Tagesdosis 12 Mikrogramm, als höchste Tagesdosis 2 003 Mikrogramm (US-Studien) angewendet worden. Die Erfahrungen mit Dosen über 1 000 Mikrogramm/Tag sind begrenzt. In den ersten Monaten der Behandlung muss die Dosis besonders oft überprüft und angepasst werden.

Bei Patienten mit zerebraler Spastik betrug die Erhaltungsdosis zur Langzeitbehandlung mit kontinuierlicher intrathekaler Infusion von Baclofen 22 Mikrogramm bis 1 400 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 Mikrogramm bis 1 199 Mikrogramm mit einem Mittelwert von 274 Mikrogramm/Tag).

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

Die notwendige Konzentration an Baclofen in der Pumpenfüllung hängt von der Gesamttagesdosis sowie von der Abgaberate der Pumpe ab. Werden andere Baclofen-Konzentrationen als 0,5 mg/ml oder 2 mg/ml benötigt, muss Baclofen neuraxpharm Intrathekal unter aseptischen Bedingungen mit steriler, konservierungsmittelfreier Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnt werden. In diesem Zusammenhang sind die Vorschriften des Pumpenherstellers zu beachten.

Bei ca. 5 % der Patienten kann es während der Langzeitbehandlung zu einem erhöhten Dosisbedarf infolge Wirkverlust (Toleranzentwicklung) kommen. Wie in der Literatur beschrieben, kann ein Baclofen-freies Intervall von 10 bis 14 Tagen, in dem Morphinsulfat ohne Konservierungsstoffe intrathekal verabreicht wird, der Toleranzentwicklung entgegenwirken. Nach diesem Intervall ist ein Ansprechen auf die Behandlung mit intrathekalem Baclofen unter Umständen wieder möglich. Es sollte beim Wechsel von intrathekalem Baclofen zu Morphium, und umgekehrt, mit Vorsicht vorgegangen werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Therapie sollte dann mit der Anfangsdosis für die kontinuierliche Infusion wieder aufgenommen werden. Im Anschluss daran muss die Dosis neu angepasst werden, um Zwischenfälle durch Überdosierung zu vermeiden. Dies sollte ebenfalls nur unter stationären Bedingungen durchgeführt werden.

<u>Abbrechen der Behandlung</u>
Die Behandlungsdauer ist nicht begrenzt.

Außer in Notfällen infolge Überdosierung oder beim Auftreten schwerer Nebenwirkungen sollte die Behandlung immer mit allmählich ausschleichender Dosierung beendet werden. Baclofen neuraxpharm Intrathekal darf nicht abrupt abgesetzt werden. Bei einem abrupten Abbrechen der intrathekalen Gabe von Baclofen kann es, unabhängig von dem Grund für das Abbrechen, 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).

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen
Es wurden keine Studien mit intrathekalem Baclofen zur Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Bei Patienten mit einer Einschränkung der Nierenfunktion muss unter Umständen die Dosis entsprechend der klinischen Situation der dem Grad der verminderten renalen Clearance verringert werden.

Leberfunktionsstörungen
Es wurden keine Studien mit intrathekalem Baclofen zur Behandlung von Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen, da die Leber bei der Verstoffwechselung von Baclofen nach intrathekaler Anwendung 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
Das Implantieren der Pumpe erfordert eine bestimmte Körpergröße.

Die Erfahrungen mit Kindern unter 6 Jahren sind begrenzt.
Die Sicherheit und Wirksamkeit der intrathekalen Gabe von Baclofen zur Behandlung einer schweren Spastizität zerebraler oder spinaler Genese bei Kindern unter 4 Jahren sind nicht erwiesen (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 intrathekaler Infusion mit Baclofen 25 Mikrogramm/Tag bis 200 Mikrogramm/Tag (mittlere Dosis: 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 Erfahrung mit Dosen über 1 000 Mikrogramm/Tag ist begrenzt.

Art der Anwendung

Baclofen neuraxpharm Intrathekal ist zur intrathekalen Anwendung bestimmt.

Die Wirksamkeit von intrathekal angewendetem Baclofen 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 Anwendung 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 und/oder das Nachfüllen der implantierbaren Pumpen, denen genau Folge zu leisten ist.

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

Vor der Anwendung von Baclofen neuraxpharm Intrathekal ist die Lösung auf Klarheit und Farblosigkeit zu prüfen. Es dürfen nur klare Lösungen verwendet werden, die praktisch partikelfrei sind. Treten Ausflockungen oder Verfärbungen auf, darf die Lösung nicht angewendet werden, sie ist zu verwerfen.

Jede Ampulle ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Vor der Anwendung von Baclofen neuraxpharm Intrathekal ist bei Patienten mit posttraumatischen Spastiken der Subarachnoidalraum durch Myelographie zu untersuchen. Falls radiologische Anzeichen einer Arachnoiditis gefunden werden, sollte die Behandlung mit Baclofen nicht eingeleitet werden.

Baclofen neuraxpharm Intrathekal darf nur in den Subarachnoidalraum verabreicht werden. Baclofen neuraxpharm Intrathekal darf nicht intravenös, intramuskulär, subkutan oder epidural angewendet werden.

Baclofen neuraxpharm Intrathekal darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:
- verlangsamter Liquorzirkulation infolge Passagebehinderung,
- Epilepsie oder anderen zerebralen Anfallsleiden,
- bulbärparalytischen Symptomen oder Paresen der Atemmuskulatur,
- akuten oder chronischen Verwirrtheitszuständen,
- psychotischen Zuständen, Schizophrenie oder Parkinsonkrankheit,
- einer Dysreflexie des autonomen Nervensystems in der Anamnese,
- zerebrovaskulärer und respiratorischer Insuffizienz,
- vorbestehender Sphinkterhypertonie der Blase,
- eingeschränkter Nierenfunktion,
- peptischen Ulzera,
- schweren Leberfunktionsstörungen.

Im Rahmen einer Arzneimitteltherapie mit Baclofen ist eine engmaschige Überwachung von Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für Suizid durchzuführen. Patienten (sowie deren Betreuungspersonen) sind auf die Notwendigkeit zur Überwachung hinsichtlich einer klinischen Verschlechterung, suizidalem Verhalten bzw. Gedanken oder ungewöhnlicher Veränderungen des Verhaltens aufmerksam zu machen und anzuweisen, unverzüglich ärztliche Hilfe einzuholen, wenn diese Symptome auftreten.

Bei Patienten, deren Spastik durch eine Kopfverletzung bedingt ist, sollte die intrathekale Langzeitbehandlung mit Baclofen erst dann begonnen werden, wenn die Symptomatik der Spastiken stabil ist (d. h. mindestens ein Jahr nach der Verletzung). Voraussetzung für die Pumpenimplantation für eine Dauerinfusion bei Kindern ist eine entsprechende Körpergröße. Die intrathekale Anwendung von Baclofen bei Kindern und Jugendlichen darf nur von entsprechend fachlich qualifizierten Ärzten mit spezieller Erfahrung verordnet werden. Die klinischen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit der intrathekalen Anwendung von Baclofen bei Kindern unter 4 Jahren sind sehr begrenzt.

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

Abbrechen der Behandlung
Ein abruptes Abbrechen der intrathekalen Baclofen Therapie, insbesondere bei Dosen, die über dem normalen Bereich liegen, kann zu einer unerträglichen Verstärkung der Spastik führen. Bei abruptem Abbrechen von Baclofen Tabletten sind außerdem Verwirrtheit, Sinnesstörungen, Verstimmungszustände mit Wahnvorstellungen, Krampfanfälle/Status epilepticus und manchmal verstärkte Spastik, vor allem nach Langzeittherapie, aufgetreten.

Bei einem abrupten Abbrechen der intrathekalen Gabe von Baclofen kann es, unabhängig von dem Grund für das Absetzen, 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 ein abruptes Abbrechen der intrathekalen Gabe von Baclofen zu verhindern, muss der korrekten Programmierung und der Überwachung des Infusionssystems, den Zeitplänen und Verfahren für das Nachfüllen der Pumpe sowie den Alarmsignalen der Pumpe besondere Aufmerksamkeit gewidmet 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 (z. B. Priapismus) unterrichtet werden. Besondere Aufmerksamkeit benötigen Patienten mit offensichtlichem Risiko (z. B. Patienten mit Rückenmarksverletzungen im Bereich des sechsten 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).

Medizinisches Umfeld
Das Infusionssystem sollte nicht implantiert werden, bevor die Reaktion des Patienten auf die intrathekalen Einzelinjektionen von intrathekalem Baclofen 0,05 mg/ml hinreichend feststeht. Die erstmalige intrathekale Anwendung, die Implantation des Infusionssystems und erstmalige Infusion sowie Dosisanpassungen von intrathekalem Baclofen sind mit Risiken wie ZNS-Dämpfung, Herz-Kreislaufkollaps und respiratorischer Insuffizienz verbunden. Daher müssen diese Schritte unter stationären Bedingungen bei Verfügbarkeit intensivmedizinischer Maßnahmen und unter Beachtung der Hinweise zur Dosierung vorgenommen werden. Zur sofortigen Durchführung von Reanimationsmaßnahmen im Falle lebensbedrohlicher Symptome einer schweren Überdosierung müssen die erforderliche Ausrüstung und Unterstützungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Der behandelnde Arzt muss über spezielle Erfahrungen im Umgang mit der intrathekalen Anwendung und den Infusionssystemen verfügen.

Überwachung der Patienten
Nach chirurgischer Implantation der Pumpe und insbesondere während der Anfangsphase der Pumpentätigkeit sowie bei Veränderungen der Baclofen-Konzentration oder der Infusionsgeschwindigkeit ist der Patient besonders sorgfältig zu überwachen, bis sein Zustand ausreichend stabil ist. Der behandelnde Arzt, der Patient sowie das Krankenhauspersonal und andere an der Betreuung beteiligte Personen müssen ausreichend über die Risiken dieser Behandlungsmethode informiert sein. Insbesondere die Symptome einer Überdosierung oder eines plötzlichen Entzuges und die in diesen Fällen zu ergreifenden Maßnahmen sowie 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.
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 Mischungen verwendet werden, die Opioide beinhalten. Bei Patienten mit neu auftretenden neurologischen Anzeichen 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 Pumpenimplantation sollten die Patienten infektionsfrei sein, da durch eine Infektion das Risiko von Komplikationen bei der Operation steigt. Darüber hinaus kann eine systemische Infektion die Dosisanpassung erschweren.

Nachfüllen des Pumpenreservoirs
Das Nachfüllen des Pumpenreservoirs ist durch speziell ausgebildete Ärzte nach den Anweisungen des Pumpenherstellers vorzunehmen. Die Zeitabstände zwischen dem Nachfüllen sind sorgfältig zu berechnen, um eine vollständige Leerung des Reservoirs zu vermeiden. Dies könnte erneut zu schwerer Spastizität führen (siehe Absatz „Absetzerscheinungen“).

Das Nachfüllen sollte unter streng aseptischen Bedingungen durchgeführt werden, um eine Kontamination durch Mikroorganismen und Infektionen zu vermeiden. Nach jedem Auffüllen und jeder Manipulation am Pumpenreservoir sollte eine der klinischen Situation entsprechende Beobachtungsphase folgen. Äußerste Vorsicht ist beim Füllen einer implantierten Pumpe angezeigt, die einen Zugangsport mit direktem Zugang zum intrathekalen Katheter besitzt. Eine durch diese Zugangsöffnung direkt in den Katheter erfolgende Injektion 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 und einen Sturz des Patienten zu vermeiden, ist intrathekales Baclofen in diesen Fällen mit Vorsicht anzuwenden. Auch zur Unterstützung der Kreislauffunktionen und zur Verhütung einer tiefen Venenthrombose können ein gewisser Muskeltonus sowie gelegentliche Spasmen notwendig sein.

Absetzerscheinungen (einschließlich mit Katheter- oder Gerätestörungen assoziierte Absetzerscheinungen)
Eine abrupte Unterbrechung der Gabe von intrathekalem Baclofen kann sich, unabhängig von den Ursachen für die Unterbrechung, an vermehrter Spastik als Rebound-Effekt, Juckreiz, Parästhesien (Kribbeln oder Brennen) und Hypotension zeigen. Dies kann zu Folgeerscheinungen wie einer übersteigerten Aktivität mit schnellen, unkontrollierten Krämpfen, zu erhöhter Körpertemperatur und zu Symptomen führen, die einem malignen neuroleptischen Syndrom ähneln, z. B. Veränderungen des Geisteszustandes und Muskelstarre. In seltenen Fällen entwickelten sich diese Symptome weiter zu Krampfanfällen/Status epilepticus, Muskelzerfall (Rhabdomyolyse), Gerinnungsstörungen (Koagulopathie), Multiorganversagen und Tod.

Alle Patienten, die eine intrathekale Therapie mit Baclofen erhalten, haben ein potenzielles Risiko der abrupten Unterbrechung der Zufuhr. Daher müssen die Patienten und deren Pflegepersonen auf die Notwendigkeit hingewiesen werden, die festgelegten Termine zum Nachfüllen der Pumpe einzuhalten, und über die Anzeichen und Symptome eines intrathekalen Baclofen-Entzugs, insbesondere die in der Frühphase auftretenden (z. B. Priapismus), unterrichtet werden.

Zu den Frühsymptomen des intrathekalen Baclofen-Entzugs zählen ein Wiederauftreten der ursprünglich vorhandenen Spastik, Juckreiz, niedriger Blutdruck, Parästhesien und Priapismus. 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.

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 (insbesondere Störungen am Anschluss), ein geringes Volumen im Pumpenreservoir oder eine leere Batterie der Pumpe und Gerätefunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden Gerätefunktionsstörungen berichtet, die die Wirkstoffabgabe verändern und zu Entzugserscheinungen führen, die letztendlich zum Tode geführt haben. Um eine abrupte Unterbrechung der intrathekalen Gabe von Baclofen zu verhindern, muss der Programmierung und der Überwachung des Infusionssystems, den Zeitplänen und Verfahren für das Nachfüllen der Pumpe sowie den Alarmsignalen der Pumpe besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Therapie von Absetzerscheinungen/Entzugssymptomen
Eine schnelle, korrekte Diagnosestellung und die Behandlung in einer notfallmedizinischen oder intensivmedizinischen Einrichtung sind wichtig, um die möglicherweise lebensbedrohenden 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 verzögert erfolgt, kann eine Behandlung mit GABA-Agonisten wie oralem oder enteralem Baclofen oder oralen, enteralen oder intravenösen Benzodiazepinen potenziell tödliche Folgeerscheinungen verhindern. Allerdings besteht keine Gewähr, dass die alleinige Gabe von oralem oder enteralem Baclofen die Verschlimmerung der Entzugssymptome von intrathekalem Baclofen verhindern kann.

Bei Patienten mit verlangsamter Liquorzirkulation, z. B. entzündlich oder traumatisch bedingten Passagebehinderungen, kann die verlangsamte Ausbreitung von intrathekalem Baclofen die antispastische Wirksamkeit vermindern und unerwünschte Wirkungen verstärken.

Nierenfunktionsstörungen
Nach oraler Gabe von Baclofen wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen von schweren neurologischen Ereignissen berichtet. Daher ist intrathekales 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.
Im Rahmen von klinischen Studien sind einige Patienten über 65 Jahre mit intrathekalem Baclofen behandelt worden, ohne dass spezielle Probleme zu beobachten waren. Die Erfahrung mit Baclofen Tabletten zeigt aber, dass es bei dieser Patientengruppe häufiger zu Nebenwirkungen kommen kann. Daher sollten ältere Patienten sorgfältig hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen überwacht werden.

Skoliose
Die Entstehung einer Skoliose oder die Verschlechterung einer bestehenden Skoliose kann bei einer begrenzten Anzahl der mit intrathekalem Baclofen behandelten Patienten nicht ausgeschlossen werden. Anzeichen einer Skoliose sollten während der Behandlung mit intrathekalem Baclofen überwacht werden.

Natrium
Baclofen neuraxpharm Intrathekal enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro maximaler Tagesdosis, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.
Die bisherige Erfahrung mit der intrathekalen Anwendung von Baclofen in Kombination mit anderen systemischen Arzneimitteln reicht nicht aus, um im Einzelfall Wechselwirkungen vorherzusagen. Aber es wird vermutet, dass die geringe systemische Exposition von Baclofen, wie sie nach intrathekaler Anwendung beobachtet wird, das Risiko für mögliche pharmakokinetische Wechselwirkungen verringert (siehe Abschnitt 5.2).

Alkohol und andere das ZNS beeinflussende Arzneimittel
Intrathekales Baclofen sollte nicht gleichzeitig mit anderen Antispastika angewendet werden, damit eventuelle Nebenwirkungen vermieden werden.

Die gleichzeitige Anwendung von intrathekalem Baclofen und anderen Arzneimitteln, die einen dämpfenden Einfluss auf Funktionen des zentralen Nervensystems haben (z. B. Analgetika, Neuroleptika, Barbiturate, Benzodiazepine, Anxiolytika), kann die Wirkung von intrathekal gegebenem Baclofen verstärken. 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) die Wirkung verstärken und es kann dadurch eine erhebliche Muskelerschlaffung auftreten. Deshalb ist eine solche Wechselwirkung bei gleichzeitiger Anwendung von intrathekalem Baclofen und trizyklischen Antidepressiva nicht auszuschließen.

Antihypertensiva
Bei Kombination von Baclofen Tabletten mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann es zu einem verstärkten Blutdruckabfall kommen. Daher sollte auch bei gleichzeitiger Anwendung von intrathekalem Baclofen und Arzneimitteln zur Blutdrucksenkung der Blutdruck regelmäßig kontrolliert werden. Gegebenenfalls muss die Dosis der blutdrucksenkenden Arzneimittel verringert werden.

Morphin
Bei Kombination von intrathekalem 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/DDC-Hemmern führte zu einem erhöhten Risiko für unerwünschte Ereignisse, wie visuelle Halluzinationen, Verwirrtheitszustand, 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 intrathekalem Baclofen mit anderen intrathekal angewendeten Arzneimitteln liegen bislang keine Informationen vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen nur begrenzt Daten zur Anwendung von intrathekalem Baclofen bei schwangeren Frauen vor. Nach intrathekaler Anwendung von Baclofen können geringe Mengen von Baclofen im Plasma der Mutter nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.2). Baclofen passiert die Plazenta und hat eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Intrathekales Baclofen darf während 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 wird in die Muttermilch ausgeschieden. Über die Konzentration in der Muttermilch können keine Aussagen gemacht werden, da es nur ungenügende Informationen darüber gibt. Intrathekales Baclofen soll 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

Intrathekales Baclofen hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Gleichzeitiger Konsum von Alkohol verstärkt diese Beeinträchtigung noch.

ZNS-depressive Wirkungen 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 Fähigkeit, Fahrzeuge zu führen oder komplexe Maschinen zu bedienen, 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 (Tabelle 1) werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:
Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10000 bis < 1/1000)
Sehr selten (< 1/10000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabelle 1

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Appetitminderung
Gelegentlich	Dehydration
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Depression, Verwirrtheit, Desorientierung, Agitiertheit, Angstgefühle
Gelegentlich	Suizidgedanken, Suizidversuch (siehe Abschnitt 4.4), Paranoia, Halluzinationen, Dysphorie, Euphorie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Somnolenz
Häufig	Krämpfe, Lethargie, Dysarthrie, Kopfschmerzen, Parästhesie, Insomnie, Sedierung, Benommenheit Krämpfe und Kopfschmerzen treten bei Patienten mit zerebraler Spastizität häufiger auf.
Gelegentlich	Ataxie, Hypothermie, Dysphagie, Gedächtnisschwund/Vergesslichkeit, Nystagmus
Augenerkrankungen	
Häufig	Akkommodationsstörungen mit verschwommenem Sehen oder Diplopie
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Bradykardie
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Orthostatische Hypotonie
Gelegentlich	Tiefe Beinvenenthrombose, Hypertonie, Flush, Pallor
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Atemdepression, Aspirationspneumonie, Dyspnoe, Bradypnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe, Übelkeit, Mundtrockenheit, Hypersalivation Übelkeit und Erbrechen treten bei Patienten mit zerebraler Spastizität häufiger auf.
Gelegentlich	Ileus, Hypogeusia
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Häufig	Urtikaria, Pruritus
Gelegentlich	Alopezie, Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig	Hypotonie
Häufig	Erhöhte Muskelspannung, Asthenie
Nicht bekannt	Skoliose
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Harnretention, Blasen-/Harninkontinenz Harnverhalt tritt bei Patienten mit zerebraler Spastizität häufiger auf.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	Sexuelle Störungen
Nicht bekannt	Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Periphere Ödeme, Gesichtsödeme, Schmerzen, Fieber, Schüttelfrost
Selten	Lebensbedrohliche Entzugssymptome aufgrund einer Störung bei der Arzneimittelverabreichung

Bei etwa 5 % der weiblichen Patienten mit Multipler Sklerose, die mit Baclofen Tabletten für bis zu einem Jahr behandelt wurden, wurden Ovarialzysten durch Abtasten festgestellt. In den meisten Fällen verschwanden diese Zysten spontan, obwohl die Therapie fortgesetzt wurde. Es ist bekannt, dass sich bei einem Teil der gesunden, weiblichen Population spontan Ovarialzysten bilden.

Eine sichere ursächliche Zuordnung zwischen den beobachteten Nebenwirkungen und der Gabe von intrathekalem Baclofen ist nicht immer möglich, da ein Teil der beobachteten Nebenwirkungen auch Symptome der behandelten Grunderkrankung sein können. Vor allem häufig auftretende Nebenwirkungen wie Schwindel, Benommenheit, Somnolenz, Kopfschmerzen, Übelkeit, Blutdruckabfall und Muskelschwäche sind zumeist durch das Arzneimittel bedingt.

Nebenwirkungen bedingt durch das Infusionssystem
Diese können sein: Entzündungen an der Katheterspitze, Dislokation/Abknickung/Ruptur (Reißen) des Katheters mit möglichen Komplikationen, Infektion der Implantationsstelle, Meningitis, Septikämie, Pumpentaschenserome 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. Es wurden Gerätefunktionsstörungen berichtet, die die Wirkstoffabgabe verändert und zu Entzugserscheinungen geführt haben, die letztendlich zum Tode geführt haben (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 von intrathekalem Baclofen ist, sofern sich der Patient in ambulanter Betreuung befindet, sofort die stationäre Einweisung des Patienten zu veranlassen.

Auf Symptome einer Überdosierung ist während der gesamten Behandlung zu achten, insbesondere aber während der Testphase und der Dosisanpassungsphasen sowie bei erneuter Anwendung von intrathekalem Baclofen nach einer Unterbrechung der Behandlung.

Eine Überdosierung kann z. B. die Folge versehentlicher Zufuhr des Katheterinhalts während einer Überprüfung der Durchgängigkeit oder der Position des Katheters sein. 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 sind bei einem erwachsenen Patienten nach Injektion einer Einzeldosis von 25 Mikrogramm intrathekalem Baclofen Anzeichen einer schweren Überdosierung (Koma) aufgetreten. Andererseits wurden in Einzelfällen Tagesdosen von bis zu 4000 Mikrogramm (deutsche Studien) benötigt und vertragen. Die niedrigste in deutschen Studien berichtete letale Dosis beträgt 4000 Mikrogramm, die höchste dokumentierte Dosis, die ohne Folgeschäden überlebt wurde, 20000 Mikrogramm intrathekales Baclofen.

Symptome einer Intoxikation
Zunehmende Muskelhypotonie, Benommenheit, Sedierung, Krämpfe, Bewusstseinsverlust, Hypothermie, Hypersalivation, Übelkeit und Erbrechen.

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

Therapie bei Überdosierung
Ein spezifisches Antidot zur Behandlung der Überdosierung mit intrathekalem Baclofen ist nicht bekannt. Im Allgemeinen sollten folgende Maßnahmen durchgeführt werden:
- Möglichst rasche Entfernung der restlichen Baclofen-Lösung aus der Pumpe.
- Patienten mit Atemdepression sollten so lange intubiert werden, bis Baclofen eliminiert ist.

Falls eine Lumbalpunktion nicht kontraindiziert ist, kann zur Verringerung der Baclofen-Konzentration im Liquor in der Anfangsphase der Intoxikation eine Entnahme von 30 ml bis 40 ml Liquor vorgenommen werden.

Unterstützung der Herz-Kreislauffunktionen. Bei Auftreten von Spasmen sollte vorsichtig Diazepam intravenös gegeben werden.

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 Zentralnervensystem vorkommenden Gamma-Aminobuttersäure (GABA), dem wichtigsten hemmenden Transmitter im ZNS. Der genaue Wirkungsmechanismus 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 Massenreflexe bei der Spastik. Als zentral wirkende muskelrelaxierende Substanz beeinflusst Baclofen nicht die neuromuskuläre Erregungsübertragung.

Baclofen kann beim Menschen wie beim Tier eine allgemeine Dämpfung des Zentralnervensystems bewirken, was zu Sedierung, Somnolenz sowie zu respiratorischer und kardiovaskulärer Depression führen kann. Zudem hat sich ein dosisabhängiger Hemmeffekt auf die erektilen Funktionen beim Mann durch Stimulation des $GABA_B$-Rezeptors gezeigt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die systemische Verfügbarkeit von Baclofen ist nach intrathekaler Gabe wesentlich geringer als nach oraler Anwendung (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 ml und 157 ml. Der Mittelwert von ca. 75 ml entspricht annähernd dem menschlichen spinalen Liquorvolumen und weist darauf hin, dass intrathekal angewendetes Baclofen sich überwiegend in diesem verteilt. Mit der kontinuierlichen intrathekalen Infusion von Tagesdosen zwischen 50 Mikrogramm und 1200 Mikrogramm werden Steady-State-Konzentrationen von Baclofen im Liquor des Lumbalbereiches von 130 Nanogramm/ml bis 1240 Nanogramm/ml innerhalb von 1 bis 2 Tagen erreicht. Im Steady-State ergab sich während der kontinuierlichen intrathekalen Infusion von Tagesdosen zwischen 95 Mikrogramm 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. Alle Stärken von Baclofen neuraxpharm Intrathekal Infusionslösung (Dichte: 1,003 ± 0,001 g/cm³ bei 23 °C) und der menschliche Liquor (Dichte: 1,006 g/cm³ bis 1,008 g/cm³) 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 Mikrogramm bis 135 Mikrogramm Baclofen 1 bis 5 Stunden. Sowohl nach einer einzelnen Bolusinjektion als auch nach kontinuierlicher 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 Zeitraumes 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-Chlorphenyl)- 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 Wirkstoffes dieser im Liquor kumuliert. Inwiefern 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 intrathekalem Baclofen vor. Bei Anwendung einer Einzeldosis der oralen Darreichungsform 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.

Leberfunktionsstörungen
Es liegen keine pharmakokinetischen Daten nach Anwendung von intrathekalem Baclofen bei 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.

Nierenfunktionsstörungen
Es liegen keine pharmakokinetischen Daten nach Anwendung von intrathekalem Baclofen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen vor. Da Baclofen in großem Maße unverändert über die Nieren ausgeschieden wird, kann eine Akkumulation des unveränderten Wirkstoffs bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht ausgeschlossen werden.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Lokale Toleranz
Histologische Untersuchungen nach kontinuierlicher intrathekaler Infusion von Baclofen bei Ratten (2 bis 4 Wochen) und Hunden (2 bis 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 beobachtet.

Reproduktionstoxizität
Basierend auf oralen Studien an Ratten und Kaninchen ist es unwahrscheinlich, dass intrathekal verabreichtes Baclofen einen negativen Effekt auf die Fertilität oder auf die prä- oder postnatale Entwicklung hat. Baclofen war nicht teratogen bei Mäusen, Ratten und Kaninchen, die mindestens das 125-Fache der intrathekalen Maximaldosis in mg/kg erhielten. 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) führte. 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 Fertilität wurden nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure 3,61 % (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumhydroxid-Lösung (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Das Arzneimittel ist nach Anbruch unverzüglich anzuwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare, farblose Ampulle (Typ I Glas) (Brechampulle).

Baclofen neuraxpharm Intrathekal 0,5 mg/ml Infusionslösung
Packungen mit 1 oder 5 Ampullen mit je 20 ml

Baclofen neuraxpharm Intrathekal 2 mg/ml Infusionslösung
Packungen mit 1 oder 5 Ampullen mit je 5 ml und Packungen mit 1 Ampulle mit 20 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

7. INHABER DER ZULASSUNG

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Tel. 02173 / 1060 - 0
Fax 02173 / 1060 - 333

8. ZULASSUNGSNUMMERN

7001761.00.00
7001760.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21.04.2022

10. STAND DER INFORMATION

05/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig