1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Baclofen Sintetica Intrathekal 0,5 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 0,5 mg (500 Mikrogramm) Baclofen.
1 Ampulle enthält 10 mg (10.000 Mikrogramm) Baclofen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Ampulle Baclofen Sintetica Intrathekal 0,05 mg/ml Injektionslösung enthält 70 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.
Klare, farblose Lösung in Ampullen.

Der pH-Wert der Lösung liegt zwischen 5,5 und 6,8.
Die Osmolalität der Lösung liegt zwischen 270 und 300 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Baclofen Sintetica Intrathekal wird angewendet zur Behandlung schwerer chronischer Spastizität nach Verletzungen, bei Multipler Sklerose oder anderen Erkrankungen des Rückenmarks, die mit oralem Baclofen oder anderen oralen Antispastika nicht erfolgreich behandelt werden können und/oder wenn wirksame orale Dosen unzumutbare Nebenwirkungen hervorrufen.

Baclofen Sintetica Intrathekal ist wirksam bei erwachsenen Patienten mit schwerer chronischer Spastizität zerebraler Genese, beispielsweise infolge einer Zerebralparese, eines Hirntraumas oder eines zerebrovaskulären Insults; die klinischen Erfahrungen sind jedoch begrenzt.

Kinder und Jugendliche
Baclofen Sintetica Intrathekal wird bei Kindern von 4 bis <18 Jahren mit schwerer chronischer zerebraler oder spinaler Spastik (durch Verletzung, Multiple Sklerose oder andere Rückenmarkserkrankungen) mit fehlendem Ansprechen oder nicht akzeptablen Nebenwirkungen bei wirksamen Dosierungen oral eingenommener Antispastika (einschließlich oral verabreichtem Baclofen) angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Baclofen Sintetica Intrathekal ist für die Gabe als Einzelbolus-Testdosis (über Spinalkatheter oder Lumbalpunktion) sowie, bei chronischer Behandlung, für die Gabe über implantierbare Dosierungspumpen, die für eine kontinuierliche Verabreichung von Baclofen Sintetica Intrathekal unmittelbar in den Intrathekalraum geeignet sind (EU-zertifizierte Pumpen), vorgesehen. Die Festlegung des optimalen Dosisschemas erfordert, dass zunächst jeder Patient eine anfängliche Screeningphase durchläuft, in der er mit einer Bolusdosis behandelt wird, gefolgt von einer Phase mit sehr vorsichtiger Dosistitrierung, bevor mit der Erhaltungstherapie begonnen wird. Eine intrathekale Darreichung von Baclofen Sintetica Intrathekal über ein implantierbares Dosierungssystem sollte nur durch Ärzte mit den erforderlichen Kenntnissen und der entsprechenden Erfahrung in diesem Bereich erfolgen. Spezifische Anweisungen für die Implantation, Programmierung und/oder Befüllung der implantierten Pumpe sind von den Herstellern solcher Pumpen erhältlich und müssen streng befolgt werden.

Die Wirksamkeit von Baclofen Intrathekal wurde in kontrollierten randomisierten Studien nachgewiesen, unter Verwendung eines zertifizierten Infusionssystems. Dabei handelt es sich um ein implantierbares Verabreichungssystem mit einem nachfüllbaren Reservoir, das subkutan - in der Regel in die Bauchdecke - implantiert wird. Das Gerät ist mit einem intrathekalen Katheter verbunden, der ebenfalls subkutan in den Subarachnoidalraum verläuft.
Vor der Verabreichung von Baclofen Sintetica Intrathekal sollte bei Patienten mit posttraumatischer Spastizität eine Myelographie des Subarachnoidalraums durchgeführt werden. Bei radiologischen Anzeichen einer Arachnoiditis sollte die Behandlung mit Baclofen Sintetica Intrathekal nicht begonnen werden.

Dosierung
Aufgrund der stark variierenden interindividuellen Empfindlichkeit gegenüber Baclofen sollte die optimale Dosierung für die Behandlung eines jeden Patienten nach einem festgelegten Protokoll in drei Phasen ermittelt werden:

- Testphase: erste Auswahl mit Hilfe der intrathekalen Bolustechnik (Testdosis),
- Titrationsphase: Festlegung der Dosis,
- Erhaltungsphase.

Testphase
Vor Beginn der intrathekalen Dauerinfusion von Baclofen muss der Patient in einer anfänglichen Testphase ein positives Ansprechen auf die intrathekale Verabreichung einer Testdosis zeigen. In der Regel wird die Testdosis als Bolusinjektion mittels Lumbalpunktion oder über einen intrathekalen Katheter verabreicht, um eine Reaktion hervorzurufen. Vor Beginn der Testphase sollten die

Patienten infektionsfrei sein, da eine systemische Infektion die Beurteilung des Ansprechens beeinträchtigen kann. Die übliche Testdosis beträgt initial 25 oder 50 Mikrogramm und wird in mindestens 24-stündigen Abständen um jeweils 25 Mikrogramm erhöht, solange bis eine 4- bis 8-stündige Reaktion zu beobachten ist. . Die Dosis muss durch Barbotage im Verlauf von mindestens 1 Minute verabreicht werden.
Für diese Testphase stehen niedrig dosierte Ampullen (0,05 mg/ml entsprechend 50 Mikrogramm/ml) zur Verfügung.
Während der Injektion der ersten Dosis muss eine intensivmedizinische Ausstattung unmittelbar verfügbar sein.
Der Patient muss eine signifikante Verminderung des Muskeltonus und/oder der Häufigkeit bzw. des Schweregrads von Spasmen aufweisen, damit seine Reaktion als Ansprechen auf die Behandlung gewertet werden kann.
Die Empfindlichkeit gegenüber intrathekal verabreichtem Baclofen ist sehr unterschiedlich. Bei einem erwachsenen Patienten wurden nach einer einzelnen Testdosis von 25 Mikrogramm Anzeichen einer schweren Überdosierung (Koma) beobachtet.

Patienten, die auf eine Testdosis von 100 Mikrogramm nicht ansprechen, dürfen keine weitere Dosis erhalten und sind für eine kontinuierliche intrathekale Infusion nicht geeignet.
Während dieser Phase sind die respiratorischen und kardiovaskulären Funktionen sorgfältig zu überwachen. Dies gilt besonders für Patienten mit Herz-Lungen-Krankheiten und Schwäche der Atemmuskulatur sowie Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel der Benzodiazepin-Gruppe oder Opiate erhalten und dadurch ein höheres Risiko für eine Atemdepression haben.

Dosisanpassungsphase
Nachdem sich anhand der Testdosen bestätigt hat, dass der Patient auf Baclofen Sintetica Intrathekal anspricht, wird unter Verwendung eines geeigneten Verabreichungssystems mit der intrathekalen Infusion begonnen. Infektionen können das Risiko für chirurgische Komplikationen erhöhen und die Dosisanpassung erschweren.
Zur Bestimmung der initialen Gesamttagesdosis ist nach der Implantation die Dosis, mit der in der Testphase eine positive Reaktion erzielt wurde, zu verdoppeln und über 24 Stunden zu verabreichen, es sei denn, die Wirkung der Bolus-Testdosis hält länger als 12 Stunden an. In diesem Fall sollte die Testdosis als anfängliche Tagesdosis über 24 Stunden verabreicht werden. Während der ersten 24 Stunden darf die Dosis nicht erhöht werden. Nach den ersten 24 Stunden kann die Dosis von Tag zu Tag langsam angepasst werden, um die gewünschte Wirkung zu erzielen. Um eine Überdosierung zu vermeiden, dürfen die Dosiserhöhungen 10 bis 30% nicht überschreiten. Patienten mit Spastizität zerebraler Genese: Nach den ersten 24 Stunden kann die Dosis von Tag zu Tag langsam angepasst werden, um die gewünschte Wirkung zu erzielen. Um eine Überdosierung zu vermeiden, dürfen die Dosiserhöhungen 5 bis 15 % nicht überschreiten.
Bei Verwendung einer programmierbaren Pumpe sollte die Dosis nur einmal innerhalb von 24 Stunden angepasst werden. Für nicht programmierbare Pumpen mit 76 cm Katheterlänge, die pro Tag 1 ml Lösung abgeben, wird empfohlen, die Reaktion nur in Intervallen von 48 Stunden zu beurteilen. Wenn eine erhebliche Erhöhung der Tagesdosis die klinische Wirkung nicht verbessert, so sind die Funktionstüchtigkeit der Pumpe und die Durchgängigkeit des Katheters zu überprüfen.
Die Erfahrungen mit Dosierungen über 1.000 Mikrogramm/Tag sind begrenzt.
Während der Testphase und der Dosierungsanpassungsphase, die unmittelbar auf die Implantation folgt, muss der Patient in einer Einrichtung, die über eine komplette Ausrüstung und entsprechendes Personal verfügt, sorgfältig überwacht werden. Für Reanimationsmaßnahmen nach lebensbedrohenden Reaktionen oder schwerwiegenden Nebenwirkungen sollte die entsprechende Ausstattung unmittelbar verfügbar sein. Die Implantation der Pumpen darf nur in Zentren mit erfahrenem Personal durchgeführt werden, um die Risiken in der perioperativen Phase möglichst gering zu halten.

Erhaltungstherapie
Das klinische Ziel der Behandlung ist die Erhaltung eines Muskeltonus, der so normal wie möglich sein sollte, sowie die Minimierung der Häufigkeit und des Schweregrads der Spasmen, ohne dass es zu nicht tolerierbaren Nebenwirkungen kommen würde. Es sollte die niedrigste Dosis gewählt werden, die zu einem ausreichenden Ansprechen führt. Aufgrund eines abnehmenden Ansprechens auf die Behandlung oder aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung benötigen chronisch behandelte Patienten allmählich höhere Dosen, um ein optimales Langzeitansprechen zu erzielen. In der Mehrzahl der Fälle stabilisiert sich die Dosis nach 1,5 bis 2 Jahren Behandlung. Der Erhalt eines gewissen Grads von Spastizität ist wünschenswert, um das Gefühl einer „Lähmung" beim Patienten zu vermeiden. Außerdem könnten ein bestimmter Muskeltonus und gelegentliche Spasmen die Herz-Kreislauf-Funktion unterstützen und möglicherweise vor tiefen Venenthrombosen schützen.

Verabreichungsschema
Zur Aufrechterhaltung einer angemessenen Kontrolle der Symptome kann die Tagesdosis allmählich um 10 bis 30 % durch eine Anpassung des Pumpenflusses und/oder der Konzentration von Baclofen Sintetica im Reservoir erhöht werden.
Die Tagesdosis kann auch um 10 bis 20% verringert werden, wenn der Patient unter Nebenwirkungen leidet.

Wird plötzlich eine beträchtliche Steigerung der Dosis erforderlich, liegt unter Umständen ein Problem am Katheter (z.B. Knick oder Verlagerung des Katheters) oder eine Funktionsstörung der Pumpe vor.
Die Erhaltungsdosis zur Langzeitbehandlung mit kontinuierlicher intrathekaler Infusion von Baclofen liegt zwischen 10 und 1.200 Mikrogramm/Tag, wobei die meisten Patienten auf 300 bis 800 Mikrogramm/Tag ausreichend ansprechen.

Bei ca. 5 % der Patienten kann es während der Langzeitbehandlung zu einem erhöhten Dosisbedarf infolge eines Wirkverlusts kommen. Es liegen nicht genügend Erfahrungen vor, um klare Empfehlungen hinsichtlich der Behandlung bei Wirkverlust zu geben. Dieses Phänomen ist jedoch gelegentlich stationär behandelt worden, und zwar durch die befristete Unterbrechung der Behandlung („drug holiday") in Form einer allmählichen Reduktion der Dosis von Baclofen Intrathekal über einen Zeitraum von 2 bis 4 Wochen und dem Wechsel auf andere Möglichkeiten der Spastikbehandlung (z. B. intrathekale Verabreichung von konservierungsmittelfreiem Morphinsulfat). Nach diesem Intervall ist ein Ansprechen auf die Behandlung mit Baclofen Intrathekal unter Um-

ständen wieder möglich. Die Therapie sollte dann mit der Anfangsdosis für die kontinuierliche Infusion wieder aufgenommen werden. Im Anschluss daran muss die Dosis neu angepasst werden, um eine Überdosierung zu vermeiden.
Bei der Umstellung von Baclofen Intrathekal auf Morphin und umgekehrt ist Vorsicht geboten (siehe „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln").
Regelmäßige ärztliche Kontrollen sind notwendig, um die Dosis und das Funktionieren des Infusionssystems zu überprüfen und den Patienten auf mögliche Nebenwirkungen oder Anzeichen einer Infektion untersuchen zu können.

Absetzen des Arzneimittels.
Außer bei überdosisbedingten Notfällen sollte die Behandlung mit allmählich ausschleichender Dosierung beendet werden. Baclofen Sintetica Intrathekal darf nicht abrupt abgesetzt werden (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung").

Besondere Hinweise für die Anwendung
Baclofen Sintetica Intrathekal 2 mg/ml und 0,5 mg / ml Infusionslösung Ampullen wurden speziell für Infusionspumpen entwickelt.
Die genaue Konzentration hängt von der benötigten Gesamttagesdosis und der minimalen Infusionsgeschwindigkeit der Pumpe ab. Bitte beachten Sie die speziellen Empfehlungen im Handbuch des Herstellers.

Art der Anwendung
Baclofen Sintetica Intrathekal wird meist in Form einer kontinuierlichen Infusion sofort nach der Implantation verabreicht. Ist der Patient im Hinblick auf seine Tagesdosis und seinen funktionalen Status stabilisiert, so kann - sofern die Pumpe dies ermöglicht - mit einem etwas komplizierteren Verabreichungsmodus begonnen werden, um die Spastizität zu unterschiedlichen Tageszeiten optimal unter Kontrolle zu bringen. 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.

Jede Ampulle ist nur für den Einmalgebrauch bestimmt. Nicht wiederholt sterilisieren.
Das Arzneimittel muss vor Gebrauch visuell überprüft werden. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

Hinweise für die Anwendung
Baclofen Sintetica Intrathekal ist für die intrathekale Injektion und die kontinuierliche intrathekale Infusion gemäß Anwendungsvorschriften des Infusionssystems vorgesehen.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Testphase
Die anfängliche Testdosis für die Lumbalpunktion sollte bei Patienten ab 4 bis <18 Jahren 25–50 Mikrogramm/Tag betragen, basierend auf Alter und Größe des Kindes. Bei Patienten, bei denen kein Ansprechen auf diese Dosis festgestellt wird, kann die Dosis alle 24 Stunden um 25 Mikrogramm/Tag erhöht werden. Die maximale Screeningdosis sollte bei Kindern nicht mehr als 100 Mikrogramm/Tag betragen. Die zu ergreifenden Sicherheitsmaßnahmen sind bei Erwachsenen und Kindern dieselben, siehe Unterabschnitt Testphase oben.

Dosisanpassungsphase
Die Empfehlungen für Erwachsene und Kinder sind dieselben, siehe Unterabschnitt Dosisanpassungsphase oben.

Erhaltungstherapie
Bei Kindern ab 4 bis <18 Jahren mit zerebraler oder spinaler Spastik liegt die anfängliche Erhaltungsdosis für eine langfristige Erhaltungsinfusion mit Baclofen Sintetica Intrathekal zwischen 25 und 200 Mikrogramm/Tag (Medianwert der Dosis: 100 Mikrogramm/Tag). Die tägliche Gesamtdosis steigt tendenziell im ersten Jahr der Behandlung an. Die Erhaltungsdosis muss somit auf der Grundlage des individuellen klinischen Ansprechens angepasst werden. Zu Dosierungen über 1.000 Mikrogramm/Tag liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.
Die Sicherheitund Wirksamkeit von Baclofen Intrathekal für die Behandlung schwerer zerebraler oder spinaler Spasmen bei Kindern unter 4 Jahren ist nicht nachgewiesen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörungen
Es wurden keine Studien an Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, die mit Baclofen Sintetica Intrathekal behandelt wurden, durchgeführt. Da Baclofen vorwiegend unverändert über die Nieren ausgeschieden wird, soll die Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen mit größter Vorsicht erfolgen.

Leberfunktionsstörungen
Es wurden keine Studien an Patienten mit Leberfunktionsstörungen, die mit Baclofen Sintetica Intrathekal behandelt wurden, durchgeführt. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen, da die Leber bei der Metabolisierung von Baclofen nach intrathekaler Anwendung von Baclofen Sintetica Intrathekal keine nennenswerte Rolle spielt. Es ist daher nicht davon auszugehen, dass eine Leberfunktionsstörung Auswirkungen auf die systemische Exposition gegenüber dem Arzneimittel besitzt.

Ältere Patienten
Im Rahmen der klinischen Studien wurden mehrere Patienten im Alter von über 65 Jahren mit Baclofen Sintetica Intrathekal be-

handelt. Dabei wurden im Vergleich zu jüngeren Patienten keine erhöhten Risiken verzeichnet. Spezifische Probleme werden bei dieser Altersgruppe nicht erwartet, da die Dosen individuell titriert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Pharmakoresistente Epilepsie.
Das Arzneimittel darf nur intrathekal angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Medizinisches Umfeld
Das Infusionssystem sollte nicht implantiert werden, bevor die Reaktion des Patienten auf die intrathekalen Bolusinjektionen von Baclofen und/oder die Dosisanpassung hinreichend feststeht. Die erstmalige intrathekale Verabreichung sowie Dosisanpassungen von Baclofen Intrathekal sind mit Risiken wie ZNS-Dämpfung, Herz-Kreislaufkollaps und/oder respiratorische Insuffizienz verbunden. Daher müssen diese Schritte unter ärztlicher Überwachung und in entsprechend eingerichteter Umgebung und unter Beachtung der Anweisungen im Abschnitt „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ vorgenommen werden. Zur sofortigen Durchführung von Reanimationsmaßnahmen im Falle lebensbedrohender Symptome einer schweren Überdosierung sollte die erforderliche Ausrüstung zur Verfügung stehen. Der behandelnde Arzt muss über ausreichende Erfahrungen in der Langzeitbehandlung mittels intrathekaler Infusionen verfügen.

Überwachung des Patienten
Nach chirurgischer Implantation der Pumpe und besonders während der Anfangsphase der Pumpentätigkeit sowie bei Veränderungen der Infusionsgeschwindigkeit und/oder der Baclofen-Konzentration im Reservoir der ist der Patient sorgfältig zu überwachen, bis seine Reaktion auf die Infusion akzeptabel und ausreichend stabil ist.
Der Patient, die behandelnden Ärzte und alle an der Betreuung beteiligten Personen müssen unbedingt genau über die Risiken dieser Behandlungsmethode informiert sein. Alle Personen, die an der Behandlung und Versorgung des Patienten beteiligt sind, müssen genau über die Symptome einer Unter- bzw. Überdosierung, die im Fall einer Intoxikation zu ergreifenden Maßnahmen sowie die Pflege der Pumpe und der Implantationsstelle Bescheid wissen.

Testphase
Bei Applikation der initialen Testdosen sind die respiratorischen und kardiovaskulären Funktionen sorgfältig zu überwachen. Dies gilt besonders für Patienten mit Herz- bzw. Lungenerkrankungen und einer Schwäche der Atemmuskulatur. Bei Patienten, die gleichzeitig Benzodiazepine oder Opiate erhalten, ist auf das erhöhte Risiko der Atemdepression zu achten.
Vor der Testphase mit Baclofen Sintetica Intrathekal müssen die Patienten infektionsfrei sein, da eine systemische Infektion die Beurteilung der Reaktion des Patienten auf die intrathekale Injektion mit Baclofen Sintetica Intrathekal beeinträchtigen kann.

Implantation der Pumpe
Auch vor der Pumpenimplantation sollten die Patienten infektionsfrei sein, da eine Infektion das Risiko von Komplikationen bei der Operation erhöht. Darüber hinaus kann eine systemische Infektion die Dosisanpassung erschweren. Eine lokale Infektion oder die Fehlplatzierung des Katheters können ebenfalls eine Unterbrechung der Arzneimittelzufuhr nach sich ziehen, was einen plötzlichen Entzug von Baclofen Sintetica Intrathekal und die entsprechenden Symptome zur Folge haben kann (siehe „Absetzen des Arzneimittels“).

Nachfüllen des Pumpenreservoirs
Das Nachfüllen des Pumpenreservoirs ist durch speziell ausgebildetes Personal 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 oder potentiell lebensbedrohende Symptome eines plötzlichen Entzugs von Baclofen Sintetica Intrathekal nach sich ziehen. Das Nachfüllen ist unter streng aseptischen Bedingungen durchzuführen, um eine Kontamination durch Mikroorganismen und schwere ZNS-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 eine Zugangsöffnung (Zugangsport) mit direktem Zugang zum intrathekalen Katheter besitzt. Eine durch diese Zugangsöffnung direkt in den Katheter erfolgende Injektion kann zu einer lebensbedrohenden Überdosierung führen.

Dosisanpassung: zusätzliche Hinweise
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 Sintetica Intrathekal in diesen Fällen mit Vorsicht anzuwenden. Auch zur Unterstützung der Kreislauffunktionen und möglicherweise zur Verhütung einer tiefen Venenthrombose können ein gewisser Muskeltonus sowie gelegentliche Spasmen notwendig sein.
Zur Vermeidung einer eventuellen Überdosierung oder von unerwünschten Wechselwirkungen sollte – vorzugsweise noch vor Beginn der Infusion mit Baclofen Sintetica Intrathekal – unter strenger ärztlicher Kontrolle versucht werden, eine gleichzeitige orale antispastische Medikation abzusetzen. Während der intrathekalen Langzeittherapie mit Baclofen Sintetica Intrathekal sollte jedoch vermieden werden, gleichzeitig verwendete Antispastika plötzlich abzusetzen oder ihre Dosierung zu verringern.

Vorsichtsmaßnahmen für Patienten, die ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen
Patienten sollten beim Führen von Fahrzeugen, beim Umgang mit Maschinen und bei Tätigkeiten, die Aufmerksamkeit erfordern, besonders aufmerksam sein.

Vorsichtsmaßnahmen bei speziellen Patientengruppen
Bei Patienten mit verlangsamter Liquorzirkulation, z. B. bei entzündlich oder traumatisch bedingten Passagebehinderungen, kann die verlangsamte Ausbreitung von Baclofen Sintetica Intrathekal die antispastische Wirksamkeit vermindern und Nebenwirkungen verstärken.

Patienten mit psychotischen Zuständen, Schizophrenie, Verwirrtheitszuständen oder Morbus Parkinson sind mit Vorsicht und unter strenger Kontrolle mit Baclofen Sintetica Intrathekal zu behandeln, wenn unter oraler Therapie mit Baclofen Exazerbationen dieser Zustände beobachtet wurden.

Eine engmaschige Überwachung von Patienten mit zusätzlichen Suizidrisikofaktoren sollte die medikamentöse Therapie mit Baclofen Sintetica begleiten. Patienten (und die Bezugspersonen von Patienten) sollten auf die Notwendigkeit aufmerksam gemacht werden, auf eine klinische Verschlechterung, suizidales Verhalten oder suizidale Gedanken oder ungewöhnliche Verhaltensänderungen zu achten und bei Vorliegen dieser Symptome unverzüglich ärztlichen Rat einzuholen (siehe Abschnitt 4.8).

Besondere Vorsicht ist bei Epileptikern angezeigt, da bei Überdosierung oder beim Absetzen von Baclofen Sintetica Intrathekal sowie auch bei Patienten unter therapeutischen Dosen von Baclofen Sintetica Intrathekal gelegentlich Anfälle auftreten können.

Bei Patienten mit autonomer Dysreflexie in der Anamnese ist Baclofen Sintetica Intrathekal mit Vorsicht anzuwenden**.** Nozizeptive Stimuli oder ein abruptes Absetzen von Baclofen Sintetica Intrathekal können unter Umständen solche Episoden hervorrufen.

Bei Patienten mit zerebrovaskulärer oder respiratorischer Insuffizienz ist ebenfalls Vorsicht geboten, da Baclofen eine Exazerbation dieser Zustände bewirken kann.
Eine Wirkung von Baclofen Sintetica Intrathekal auf andere, nicht mit dem ZNS zusammenhängende Grundkrankheiten ist unwahrscheinlich, da die systemische Verfügbarkeit des Arzneimittels nach intrathekaler Verabreichung wesentlich geringer ist als nach oraler Verabreichung.

Aufgrund von Beobachtungen bei der Anwendung von oralem Baclofen ist in folgenden Fällen Vorsicht geboten: vorherige gastroduodenale Ulzera, vorbestehender Sphinkterhypertonus, eingeschränkte Nierenfunktion.

Für Patienten mit Spastizität aufgrund einer Kopfverletzung wird empfohlen, erst dann eine intrathekale Langzeittherapie mit Baclofen durchzuführen, wenn die Symptome der Spastizität stabil sind (d. h. mindestens ein Jahr nach der Verletzung).

Bei oralem Baclofen wurde in seltenen Fällen ein Anstieg der SGOT (AST), der alkalischen Phosphatase und des Blutglukosespiegels beobachtet.

Vorsichtsmaßnahmen bei Kindern und Jugendlichen
Kinder, die eine implantierbare Pumpe für die Langzeitinfusion erhalten sollen, müssen eine ausreichende Körpermasse aufweisen. Baclofen Intrathekal sollte bei Kindern und Jugendlichen nur durch Ärzte verordnet werden, die über entsprechende Kenntnisse und Erfahrungen verfügen. Über die Sicherheit und Wirksamkeit von Baclofen bei Kindern unter 4 Jahren liegen nur sehr begrenzte Daten vor.
Die transkutane Platzierung eines Katheters während der Implantation der Pumpe bei vorhandener PEG-Sonde erhöht bei Kindern die Inzidenz von Infektionen.

Frauen im gebärfähigen Alter
Aufgrund des potenziellen Risikos einer Exposition während der Schwangerschaft sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“)

Nierenfunktionsstörungen
Nach der oralen Verabreichung von Baclofen an Patienten mit Niereninsuffizienz wurden schwerwiegende neurologische Nebenwirkungen beobachtet, daher ist bei der Verabreichung von Baclofen Sintetica an Patienten mit Niereninsuffizienz große Vorsicht geboten. Die Dosis muss unter Umständen entsprechend der klinischen Situation bzw. dem Grad der verminderten renalen Clearance reduziert werden.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)
Im Rahmen klinischer Studien sind einige Patienten über 65 Jahre mit Baclofen Intrathekal behandelt worden, ohne dass spezielle Probleme zu beobachten waren. Bei älteren Patienten kann es in der Dosisanpassungsphase von oral verabreichtem Baclofen eher zu Nebenwirkungen kommen und möglicherweise gilt dies auch für die intrathekale Verabreichung von Baclofen Sintetica Intrathekal. Da die optimale Dosierung jedoch individuell angepasst wird, dürften sich bei der Behandlung älterer Patienten keine besonderen Probleme ergeben.

Unterbrechen der Behandlung
Eine abrupte Unterbrechung der Gabe von Baclofen Intrathekal kann sich, unabhängig von den Ursachen, als verstärkte Spastizität, Pruritus, Parästhesien und Hypotonie manifestieren. Als Folgeerscheinungen können hyperaktive Zustände mit schnellen unkontrollierten Spasmen, Hyperthermie und Symptome auftreten, die dem Malignen Neuroleptischen Syndrom (MNS) ähneln (z. B. Veränderungen des Geisteszustands und Muskelstarre). In seltenen Fällen entwickelten sich diese Symptome weiter zu Krampfanfällen/Status epilepticus, Rhabdomyolyse, Koagulopathie, Multiorganversagen und Tod. Alle Patienten, die eine intrathekale Therapie mit Baclofen erhalten, sind einem potentiellen Entzugsrisiko ausgesetzt. Einige klinische Anzeichen in Zusammenhang mit dem Absetzen von intrathekalem Baclofen ähneln einer autonomen Dysreflexie, einer Infektion (Sepsis), einer malignen Hyperthermie, einem Malignen Neuroleptischen Syndrom oder anderen Zuständen, die mit einem hypermetabolen Zustand oder einer ausgedehnten Rhabdomyolyse einhergehen.

Die Patienten und deren Pflegepersonen müssen auf die Notwendigkeit hingewiesen werden, die festgelegten Termine für das Nachfüllen einzuhalten und über die Anzeichen und Symptome eines Baclofen-Entzugs - insbesondere über die Symptome, die in den frühen Stadien eines Entzugssyndroms auftreten (z.B. Priapismus) – unterrichtet werden.
In den meisten Fällen traten Entzugssymptome innerhalb weniger Stunden nach Unterbrechung der intrathekalen Behandlung mit Baclofen auf. Häufige Gründe für die abrupte Unterbrechung der intrathekalen Baclofen-Gabe sind Funktionsstörungen des Katheters (besonders Störungen am Anschluss), eine zu geringe Menge Infusionslösung im Reservoir der Pumpe oder eine leere Pumpenbatterie und eine Fehlfunktion des Geräts. Es wurden Fehlfunktionen des Geräts gemeldet, die zu einer veränderten Verabreichung des Arzneimittels führten, was Entzugssymptome, einschließlich des Todes, zur Folge hatte; in manchen Fällen können auch menschliche Fehler beteiligt gewesen sein. Um eine abrupte Unterbrechung der intrathekalen Gabe von Baclofen zu verhindern, muss der Programmierung und Überwachung des Infusionssystems, den Zeitplänen und Verfahren für das Nachfüllen sowie den Alarmsignalen der Pumpe besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden.
Die vorgeschlagene Behandlung von Entzugssymptomen nach einer Unterbrechung der intrathekalen Anwendung von Baclofen Sintetica Intrathekal besteht in der Wiederaufnahme der intrathekalen Behandlung mit Baclofen Sintetica Intrathekal in der gleichen oder annähernd gleichen Dosierung wie vor der Unterbrechung der Therapie. Sollte sich die Wiederaufnahme der intrathekalen Gabe jedoch verzögern, lassen sich potentiell tödliche Folgeerscheinungen durch eine Behandlung mit GABA-ergen Agonisten wie oralem oder enteralem Baclofen oder mit oralen, enteralen oder intravenösen Benzodiazepinen verhindern. Um eine Progression der Entzugssymptome nach Unterbrechung von intrathekalem Baclofen zu stoppen, sollte jedoch nicht auf orales oder enterales Baclofen allein vertraut werden.
Die Hersteller geben spezielle Anweisungen für die Implantation, die Programmierung der Pumpen und/oder das Nachfüllen des Reservoirs, denen genau Folge zu leisten ist.

Es ist äußerst wichtig, dass die speziellen Anweisungen des Herstellers für die Implantation, die Programmierung der Pumpen und/oder das Nachfüllen des Reservoirs genauestens befolgt werden.

Entzündliche Masse an der Spitze des implantierten Katheters
Es wurde über Fälle einer entzündlichen Masse an der Spitze des implantierten Katheters berichtet, die zu schwerwiegenden neurologischen Beeinträchtigungen einschließlich Paralyse führen können. Derartige Berichte liegen zwar auch im Fall von Baclofen Sintetica Intrathekal vor, diese wurden jedoch mittels Kontrast-MRT oder histopathologisch nicht bestätigt. Die mit entzündlichen Massen am häufigsten verbundenen Symptome sind: 1) vermindertes therapeutisches Ansprechen (Verschlimmerung der Spastik, Wiederauftreten einer zuvor gut kontrollierten Spastik, Entzugssymptome, schlechtes Ansprechen auf steigende Dosen oder häufige oder starke Erhöhungen der Dosierung), 2) Schmerz, 3) neurologische Defizite/Dysfunktion. Der Kliniker sollte Patienten unter intraspinaler Therapie sorgfältig auf neue neurologische Zeichen und Symptome beobachten. Der Kliniker sollte auf Grundlage seines medizinischen Sachverstands die am besten geeigneten, auf die spezifischen Bedürfnisse des Patienten abgestimmten Überwachungsmaßnahmen ergreifen, um prodromale Zeichen und Symptome einer entzündlichen Masse zu erkennen, vor allem wenn in der Apotheke hergestellte Arzneimittel oder Opioid-haltige Beimischungen angewendet werden. Bei Patienten mit neuen neurologischen Zeichen oder Symptomen, die auf eine entzündliche Masse hindeuten, sollte eine neurochirurgische Konsultation erwogen werden, da viele Symptome einer entzündlichen Masse den Symptomen einer schweren krankheitsbedingten Spastik nicht unähnlich sind. In manchen Fällen kann eine bildgebende Untersuchung angebracht sein, um die Diagnose einer entzündlichen Masse zu bestätigen oder auszuschließen.

Skoliose
Bei Patienten unter Behandlung mit Baclofen Sintetica Intrathekal wurde über das Auftreten einer Skoliose oder die Verschlechterung einer bestehenden Skoliose berichtet. Während der Behandlung mit Baclofen Sintetica Intrathekal sollten die Patienten auf Zeichen einer Skoliose hin überwacht werden.

Hinweise zu sonstigen Bestandteilen
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mutmaßliche Wechselwirkungen, aufgrund derer eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen wird.

Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Hemmer
Die gleichzeitige Einnahme von oralem Baclofen und einem Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Hemmer führte zu einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen wie visuellen Halluzinationen, Verwirrtheit, Kopfschmerzen und Übelkeit. Es wurde auch über eine Verschlechterung von Parkinson-Symptomen berichtet. Daher ist bei der Verabreichung von Baclofen Sintetica an Patienten unter einer Therapie mit Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Hemmern Vorsicht geboten.

Festgestellte und zu berücksichtigende Wechselwirkungen

Anästhetika
Die gleichzeitige Einnahme von intrathekalem Baclofen und Allgemeinanästhetika (z.B. Fentanyl, Propofol) kann das Risiko von kardialen Störungen und Konvulsionen erhöhen. Daher ist bei der Verabreichung von Anästhetika an Patienten, die Baclofen Sintetica Intrathekal erhalten, Vorsicht geboten.

Vorgesehene und zu berücksichtigende Wechselwirkungen

Spasmolytika
Zur Vermeidung einer eventuellen Überdosierung oder von unerwünschten Wechselwirkungen sollte unter strenger ärztlicher Kon-

trolle - vorzugsweise noch vor Beginn der Infusion mit Baclofen Sintetica Intrathekal - versucht werden, eine gleichzeitige orale antispastische Medikation abzusetzen.
Während der intrathekalen Langzeittherapie mit Baclofen Sintetica Intrathekal sollte jedoch vermieden werden, gleichzeitig verwendete Antispastika plötzlich abzusetzen oder ihre Dosierung zu verringern.

Morphin
Bei Kombination von Baclofen Intrathekal mit Morphin ist es in einem Fall zu einem Blutdruckabfall gekommen. Es ist nicht auszuschließen, dass eine solche Kombination auch zu Dyspnoe oder anderen ZNS-Symptomen führen kann. Die gleichzeitige Anwendung mit anderen intrathekal verabreichten Arzneimitteln wurde bislang nur in begrenztem Ausmaß untersucht, und über die Unbedenklichkeit solcher Kombinationen ist wenig bekannt.

Alkohol und andere ZNS-dämpfende Substanzen
Der ZNS-dämpfende Effekt von Alkohol und anderen ZNS-wirksamen Substanzen kann die Wirkung von Baclofen Sintetica Intrathekal verstärken. Eine beeinträchtigte Wachsamkeit kann das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen erheblich gefährden. Auf die Einnahme alkoholischer Getränke und alkoholhaltiger Arzneimittel sollte verzichtet werden.

Trizyklische Antidepressiva
Trizyklische Antidepressiva können bei gleichzeitiger Einnahme von oralem Baclofen den Effekt verstärken und es kann dadurch eine erhebliche Muskelerschlaffung auftreten. Bei Anwendung von Baclofen Sintetica Intrathekal in dieser Kombination ist Vorsicht angezeigt.
Blutdrucksenkende Mittel
Da es bei Kombination von oralem Baclofen mit Antihypertensiva zu einem verstärkten Blutdruckabfall kommen kann, sollte der Blutdruck regelmäßig kontrolliert werden. Gegebenenfalls muss die Dosierung der Antihypertensiva entsprechend angepasst werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter
Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft
Es liegen keine oder nur wenige Daten über die Anwendung von Baclofen bei schwangeren Frauen vor. Fälle von Missbildungen wurden bei Kindern berichtet, die in utero Baclofen ausgesetzt waren. Die Art der Missbildungen entsprechen denen, die bei Tieren beobachtet wurden (zentrales Nervensystem, Skelettanomalien und Omphalozele) (siehe Abschnitt 5.3.). Bei oraler Anwendung von Baclofen bis zur Entbindung wurde über Fälle von Entzugssyndrom (einschließlich postnataler Konvulsionen) bei Neugeborenen berichtet (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Dieses Syndrom kann sich um mehrere Tage nach der Geburt verzögern.

Im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft muss eine spezielle pränatale Überwachung durchgeführt werden, die sich auf die zuvor beschriebenen Fehlbildungen konzentriert. Im Falle einer Exposition am Ende der Schwangerschaft müssen eine Überwachung und eine angemessene Behandlung des Neugeborenen durchgeführt werden. Nach der intrathekalen Verabreichung von Baclofen Sintetica Intrathekal wurden geringe Mengen von Baclofen im Plasma der Mutter nachgewiesen. Baclofen passiert die Plazentaschranke. Baclofen Sintetica Intrathekal darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, die Vorteile für die Mutter überwiegen die möglichen Risiken für den Fetus. Tierexperimentelle Studien mit oralem Baclofen haben einen teratogenen Effekt gezeigt.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob messbare Mengen des Arzneimittels in die Muttermilch von stillenden Müttern übergehen, die mit Baclofen Sintetica Intrathekal behandelt werden. Bei Gabe von oralen therapeutischen Dosen wird der Wirkstoff in die Muttermilch ausgeschieden, die Mengen sind jedoch so gering, dass bei den Kindern wahrscheinlich keine Nebenwirkungen auftreten.

Fertilität
Bei ca. 4 % der Patientinnen mit Multipler Sklerose, die bis zu einem Jahr mit oralem Baclofen behandelt worden waren, wurden palpatorisch Ovarialzysten festgestellt. Trotz Fortsetzen der Therapie bildeten sich in den meisten Fällen die Zysten spontan zurück. Es ist bekannt, dass Ovarialzysten spontan bei einem bestimmten Prozentsatz der weiblichen Bevölkerung auftreten.

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

Baclofen Sintetica Intrathekal hat einen großen Einfluss auf die Fähigkeit, Auto zu fahren und Maschinen zu bedienen. Der Konsum von Alkohol verstärkt diese Beeinträchtigung zusätzlich.
Bei einigen Patienten wurden depressive Wirkungen auf das zentrale Nervensystem (ZNS), wie Somnolenz und Sedierung, durch intrathekales Baclofen berichtet. Andere gelistete Nebenwirkungen umfassen Ataxie, Halluzinationen, Diplopie und Absetzsymptome. Patienten mit diesen Nebenwirkungen sollte davon abgeraten werden, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu benutzen.
Bei Patienten, die mit Baclofen Sintetica Intrathekal behandelt werden, sollte die Fähigkeit, weiterhin Auto zu fahren oder komplexe Maschinen zu bedienen, regelmäßig vom behandelnden Arzt überprüft werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Reaktionen, die bei der intrathekalen Verabreichung von Baclofen beobachtet wurden, sind: Somnolenz, Hypotonie, Depression, Konvulsionen, Hypotonie und Diarrhöe.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt.
Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad wie folgt klassifiziert: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1.

Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt	Hypersensibilität
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich	Dehydratation
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Depression, Angstzustände, Agitiertheit, Insomnie
Gelegentlich	Suizidversuch, Suizidgedanken (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“), Halluzinationen, Paranoia, Euphorie
Nicht bekannt	Dysphorie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Somnolenz (vor allem während der Testphase)
Häufig	Konvulsionen, Kopfschmerzen, Dysarthrie, Schwindel/Benommenheit, Sedierung, epileptische Anfälle (insbesondere nach abruptem Abbruch der Behandlung), , Lethargie, Parästhesie, Verwirrtheit/Desorientierung
Gelegentlich	Ataxie, Gedächtnisverlust, Nystagmus
Konvulsionen und Kopfschmerzen treten häufiger bei Patienten mit Spastik zerebralen Ursprungs als bei Patienten mit Spastik spinalen Ursprungs auf.	
Augenerkrankungen	
Häufig	Diplopie, Verschwommensehen, Akkomodationsstörungen
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	
Gelegentlich	Bradykardie
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hypotonie
Gelegentlich	Hypertonie, tiefe Venenthrombosen, Flush, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Atemdepression, Pneumonie, Dyspnoe
Nicht bekannt	Bradypnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, verminderter Appetit, Mundtrockenheit, , , vermehrter Speichelfluss
Gelegentlich	Ileus, Dysphagie, Hypogeusie
Übelkeit und Erbrechen treten häufiger bei Patienten mit Spastik zerebralen Ursprungs als bei Patienten mit Spastik spinalen Ursprungs auf.	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Urtikaria, Pruritus, Gesichts- oder peripheres Ödem
Gelegentlich	Hyperhidrose, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig	Muskelhypotonie (vor allem während der Testphase - vorübergehende Nebenwirkung)
Häufig	Muskelhypertonie
Nicht bekannt	Skoliose (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Harnretention, Harninkontinenz
Harnretention tritt häufiger bei Patienten mit Spastik zerebralen Ursprungs als bei Patienten mit Spastik spinalen Ursprungs auf.	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	Sexuelle Störungen (Die intrathekale Anwendung von Baclofen Sintetica Intrathekal kann die Erektion und Ejakulation beeinträchtigen. Diese Wirkung ist nach dem Absetzen von Baclofen Sintetica Intrathekal üblicherweise reversibel.)
Nicht bekannt	Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Pyrexie, Asthenie, Schmerzen, Schüttelfrost
Gelegentlich	Hypothermie
Selten	Unter Umständen lebensbedrohendes Entzugssyndrom aufgrund einer plötzlichen Unterbrechung der Arzneimittelgabe (siehe „Unterbrechen der Behandlung“)

Unerwünschte Vorkommnisse, die mit dem Infusionssystem in Zusammenhang stehen (z. B. durch entzündliche Massen an der Spitze des implantierten Katheters, Dislokation des Katheters mit möglichen Komplikationen, lokale Infektionen, Meningitis, Überdosierung durch falsche Handhabung des Gerätes) wurden erwähnt und in einigen dieser Fälle kann ein kausaler Zusammenhang mit Baclofen nicht ausgeschlossen werden. Es wurde über Fehlfunktionen des Geräts berichtet, die zu einer veränderten Wirkstoff-

abgabe und damit zu Entzugserscheinungen bis hin zum Tod führten (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).
In einer Screeningstudie erhöhte eine vorhandene PEG-Sonde bei Kindern die Inzidenz von tiefen Infektionen.

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

Der Patient ist während der gesamten Behandlung engmaschig auf Symptome einer Überdosierung zu kontrollieren, insbesondere während der initialen Testphase und der Dosisanpassungsphase sowie bei erneuter Anwendung von Baclofen Sintetica Intrathekal nach kurzer Unterbrechung der Behandlung.
Anzeichen einer Überdosierung können plötzlich oder allmählich auftreten.

Symptome der Überdosierung: Ausgeprägte Muskelhypotonie, Schläfrigkeit, Benommenheit, Schwindel, Sedierung, Krampfanfälle, Bewusstseinstrübung, Ptyalismus, Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie und Tinnitus.
Bei einer massiven Überdosierung können Atemdepression, Apnoe und Koma auftreten.
Eine hohe Überdosierung kann z. B. die Folge einer versehentlichen 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 Verabreichung von Baclofen oder eine Funktionsstörung der Pumpe.

Behandlung
Ein spezifisches Antidot zur Behandlung der Überdosierung von Baclofen Sintetica Intrathekal ist nicht bekannt. Im Allgemeinen werden folgende Maßnahmen durchgeführt:

1. Möglichst rasche Entfernung der restlichen Baclofen-Lösung aus der Pumpe.
2. Patienten mit Atemdepression sollten notfalls so lange intubiert werden, bis das Arzneimittel eliminiert ist.

Es gibt Beobachtungen, dass Physostigmin den Wirkungen auf das Zentralnervensystem, besonders Schläfrigkeit und Atemdepression, entgegenwirken kann.
Bei der intravenösen Verabreichung von Physostigmin ist jedoch Vorsicht angebracht, da es mit der Auslösung von Krampfanfällen, Bradykardie und kardialen Reizleitungsstörungen in Zusammenhang gebracht wurde. Versuchsweise kann eine Gesamtdosis von 1-2 mg Physostigmin im Verlauf von 5 bis 10 Minuten intravenös verabreicht werden. Während dieser Zeit sind die Patienten sorgfältig zu überwachen. Erweist sich die Therapie als wirksam, so können zur Aufrechterhaltung der Atmung und des Wachzustandes wiederholt Dosen von 1 mg Physostigmin in Abständen von 30 bis 60 Minuten gegeben werden.
Physostigmin alleine kann möglicherweise zur Behandlung hoher Überdosen nicht ausreichend sein, so dass der Patient künstlich beatmet werden muss.
Falls eine Lumbalpunktion nicht kontraindiziert ist, kann zur Verringerung der Baclofen-Konzentration im Liquor in der Anfangsphase der Intoxikation eine Entnahme von 30-40 ml Liquor vorgenommen werden.
Unterstützung der kardiovaskulären Funktionen. Bei Auftreten von Krämpfen sollte vorsichtig Diazepam i.v. gegeben werden.
Die Anwendung von Physostigmin wird nur bei schwerer Intoxikation empfohlen, wenn mit unterstützenden Maßnahmen kein Erfolg erzielt wird. Bei Kindern kann eine Dosis von 0,02 mg/kg Physostigmin intravenös verabreicht werden, maximal 0,5 mg/Minute. Die Gabe kann in Intervallen von 5 bis 10 Minuten wiederholt werden, bis der therapeutische Effekt erreicht ist. Eine Maximaldosis von 2 mg sollte nicht überschritten werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Muskelrelaxanzien, andere zentral wirkende Mittel
ATC-Code: M03B X01

Wirkmechanismus
Baclofen dämpft sowohl die mono- als auch die polysynaptische Reflexübertragung im Rückenmark durch Stimulation der $GABA_B$-Rezeptoren.

Pharmakodynamische Wirkungen
Baclofen ist ein chemisches Analogon des inhibitorischen Neurotransmitters Gamma-Aminobuttersäure (GABA).
Die neuromuskuläre Erregungsübertragung wird durch Baclofen nicht beeinflusst. Baclofen übt einen antinozizeptiven Effekt aus. Bei neurologischen Krankheiten, die mit Spastizität der Skelettmuskulatur einhergehen, zeigen sich die klinischen Wirkungen von Baclofen durch günstige Beeinflussung der reflektorischen Muskelkontraktionen und deutliche Verminderung von schmerzhaften Spasmen und Kloni.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Baclofen fördert die Beweglichkeit des Patienten und seine Unabhängigkeit und erleichtert die Physiotherapie.
Baclofen bewirkt eine allgemeine Dämpfung des Zentralnervensystems, was zu Sedierung, Somnolenz sowie zu respiratorischer

und kardiovaskulärer Depression führen kann.
Es hat sich auch gezeigt, dass Baclofen über die Stimulation des $GABA_B$-Rezeptors eine dosisabhängige Wirkung auf die erektile Dysfunktion bei Männern hat (siehe Abschnitt 4.8)
Baclofen Sintetica Intrathekal kann als Alternative zu destruktiven neurochirurgischen Eingriffen betrachtet werden.
Die direkte Abgabe von Baclofen in den Liquorraum ermöglicht eine wirksame Behandlung der Spastizität mit Dosierungen, die mindestens 400 bis 1.000mal niedriger sind als bei oraler Therapie.

Intrathekale Bolusinjektion
Die Wirkung einer intrathekalen Einzeldosis setzt im Allgemeinen eine halbe bis eine Stunde nach Verabreichung ein. Der maximale spasmolytische Effekt tritt ungefähr 4 Stunden nach Verabreichung ein und hält 4 bis 8 Stunden an. Wirkungseintritt, Wirkungsmaximum und Wirkungsdauer sind von Patient zu Patient verschieden und abhängig von der Dosis, der Schwere der Symptome sowie der Art und Geschwindigkeit der Verabreichung.

Kontinuierliche Infusion
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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Interpretation der folgenden kinetischen Parameter sind die Auswirkungen der intrathekalen Verabreichung und der verlangsamten Liquorzirkulation zu berücksichtigen.

Resorption.
Die Infusion direkt in den spinalen Subarachnoidalraum umgeht Resorptionsprozesse und ermöglicht über Adsorption den Zugang zu den Rezeptorstellen im Hinterhorn des Rückenmarks.

Verteilung.
Nach einer einzelnen intrathekalen Bolusinjektion/Kurzzeitinfusion liegt das aus den Liquorkonzentrationen errechnete Distributionsvolumen zwischen 22 und 157 ml. 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 erreicht. Ausgehend von der im Liquor gemessenen Halbwertszeit werden die Steady-State-Konzentrationen im Liquor innerhalb von 1 bis 2 Tagen erreicht. Während der intrathekalen Infusion betragen die Plasmakonzentrationen nicht mehr als 5 Nanogramm/ml. Daraus ergibt sich, dass Baclofen die Blut-Hirn-Schranke nur langsam passiert.

Elimination.
Die Eliminationshalbwertszeit aus dem Liquor beträgt nach Verabreichung einer einzelnen intrathekalen Bolusinjektion/Kurzzeitinfusion von 50-136 Mikrogramm Baclofen 1 bis 5 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit von Baclofen nach Erreichen des Steady State im Liquor wurde nicht bestimmt.
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/h.
Im Steady State ergab sich während der kontinuierlichen intrathekalen Infusion ein Baclofen-Konzentrationsgradient zwischen dem Liquor im Lumbalbereich und dem Liquor in der Cisterna cerebellomedullaris von 1,8:1 bis 8,7:1 (im Mittel 4:1). Dies ist klinisch insofern von Bedeutung, als die Spastizität der unteren Extremitäten ohne starken Effekt auf die oberen Extremitäten wirksam behandelt werden kann; zudem treten aufgrund der geringeren Wirkung auf die Hirnzentren weniger Nebenwirkungen auf, die das ZNS betreffen.

Spezielle Patientengruppen
Ältere Patienten
Zur Anwendung von Baclofen Sintetica Intrathekal bei älteren Patienten liegen keine pharmakokinetischen Daten vor. Daten zur Anwendung einer Einzeldosis der oralen Formulierung deuten darauf hin, dass ältere Patienten eine langsamere Elimination, aber eine ähnliche systemische Exposition gegenüber Baclofen aufweisen wie junge Erwachsene. Eine Extrapolation dieser Ergebnisse auf eine Behandlung mit Mehrfachdosen legt jedoch den Schluss nahe, dass zwischen jungen Erwachsenen und älteren Patienten keine bedeutenden Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik bestehen.

Kinder und Jugendliche
Bei Kindern und Jugendlichen (8-18 Jahre alt) mit einer chronischen Infusion von intrathekalem Baclofen mit einer Dosis von 77-400 Mikrogramm/Tag hatten Plasmakonzentrationen bei 10 Nanogramm/ml oder darunter.

Leberfunktionsstörungen
Zur Anwendung von Baclofen Sintetica Intrathekal bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen liegen keine pharmakokinetischen Daten vor. Da die Leber jedoch bei der Verstoffwechslung von Baclofen keine nennenswerte Rolle spielt, ist eine klinisch bedeutsame Veränderung der Pharmakokinetik bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen unwahrscheinlich.

Nierenfunktionsstörungen
Zur Anwendung von Baclofen Sintetica Intrathekal bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen liegen keine pharmakokinetischen Daten vor. Da Baclofen vorwiegend unverändert über die Nieren ausgeschieden wird, kann eine Akkumulation des unveränderten Wirkstoffs bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht ausgeschlossen werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Studien zeigen keine besondere Gefahr für den Menschen. Diese Daten stammen aus konventionellen Studien, die im Bereich der Toxizität bei wiederholter Verabreichung und der Genotoxizität durchgeführt wurden.

Eine zweijährige Studie an Ratten mit oraler Verabreichung hat gezeigt, dass Baclofen nicht karzinogen ist. In dieser Studie zeigten sich eine dosisabhängige Erhöhung der Inzidenz von Ovarialzysten sowie eine weniger ausgeprägte Erhöhung der Inzidenz von vergrößerten und/oder hämorrhagischen Nebennieren. Basierend auf Studien an Ratten mit oraler Verabreichung ist es unwahrscheinlich, dass intrathekal verabreichtes Baclofen die Fertilität oder die prä- und postnatale Entwicklung beeinflusst. Baclofen war in Mäusen, Ratten und Kaninchen, die mindestens das 34-Fache der intrathekalen Maximaldosis in mg/kg erhielten, nicht teratogen. Es konnte gezeigt werden, dass oral verabreichtes Baclofen die Inzidenz von Omphalozele (ventrale Hernien) in Feten von Ratten erhöht, wenn diese das 135-Fache der maximalen intrathekalen Dosis von mg/kg beim Menschen, erhielten. Bei Mäusen und Kaninchen war diese Anomalie nicht zu beobachtet. Es konnte gezeigt werden, dass oral verabreichtes Baclofen bei Dosen, die bei Ratten und Kaninchen auch zu maternaler Toxizität führten, zu einem verzögerten fetalen Wachstum (Ossifikation) führten. Nach intraperitonealer Verabreichung einer hohen Dosis Baclofen wurde bei Feten von Ratten eine Verbreiterung des Wirbelbogens festgestellt.
Bei hohen Dosen oralen Baclofens erhöhte sich bei Kaninchenfeten auch die Inzidenz für nicht ossifizierte Phalangenkerne der vorderen und hinteren Gliedmaßen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Glucose hat sich wegen einer chemischen Reaktion mit Baclofen als inkompatibel erwiesen.
Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20-ml-Ampullen aus farblosem Klarglas Typ I mit Sollbruchstelle und rotem Markierungsring.
Eine Packung enthält 1 Ampulle mit 20 ml Lösung.

20-ml-Ampullen aus farblosem Klarglas Typ I mit Sollbruchstelle und rotem Markierungsring, verpackt in sterilem Blister Plastikumhüllung.
Eine Packung enthält 1 Ampulle mit 20 ml Lösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittels oder Abfallmaterial ist entsprechend der nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Hinweise für die Anwendung.
Baclofen Sintetica Intrathekal ist für intrathekale Injektionen und kontinuierliche Infusionen gemäß Anwendungsvorschriften des Infusionssystems vorgesehen.
Zum Öffnen der Packung mit Baclofen Sintetica Intrathekal bitte die Packung mit beiden Händen festhalten und die Ecken bis zur Öffnung in entgegengesetzte Richtungen drehen.

Stabilität.
In implantierten EU-zertifizierte Pumpen blieb Baclofen Intrathekal 180 Tage lang stabil.

Arzneimittel zur parenteralen Anwendung sollten wenn möglich vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden.

Spezielle Hinweise für die Anwendung
Die genaue Konzentration hängt von der benötigten Gesamttagesdosis und der minimalen Infusionsgeschwindigkeit der Pumpe ab. Bitte beachten Sie die speziellen Empfehlungen im Handbuch des Herstellers.

Verdünnung.
Für Patienten, die andere Konzentrationen als 50, 500 oder 2.000 Mikrogramm/ml benötigen, muss Baclofen Sintetica Intrathekal unter aseptischen Bedingungen mit steriler, konservierungsmittelfreier Natriumchlorid-Injektionslösung verdünnt werden.

Applikationssysteme.
Für die intrathekale Langzeitanwendung von Baclofen werden verschiedene Systeme verwendet. Dazu gehören EU-zertifizierte Pumpen; es handelt sich um implantierbare Infusionssysteme mit einem nachfüllbaren Reservoir, die unter Lokalanästhesie oder Vollnarkose meist subkutan oder in eine Tasche in der Bauchdecke implantiert werden. Diese Systeme sind mit einem intrathekalen Katheter verbunden, der subkutan in den Subarachnoidalraum verläuft.

Vor Verwendung dieser Systeme muss sichergestellt werden, dass die technischen Spezifikationen, einschließlich der chemischen Stabilität der Baclofenlösung im Reservoir, den Anforderungen für die intrathekale Anwendung von Baclofen entsprechen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Münster
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

78468.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25.10.2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28.07.2015

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig