

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gablofen 0,05 mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung in einer Fertigspritze
Gablofen 0,5 mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung in einer Fertigspritze
Gablofen 1 mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung in einer Fertigspritze
Gablofen 2 mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Gablofen 0,05 mg/ml

1 ml enthält 0,05 mg (50 Mikrogramm) Baclofen.
1 Fertigspritze mit 1 ml enthält 0,05 mg (50 Mikrogramm) Baclofen.

Gablofen 0,5 mg/ml

1 ml enthält 0,5 mg (500 Mikrogramm) Baclofen.
1 Fertigspritze mit 20 ml enthält 10 mg (10.000 Mikrogramm) Baclofen.

Gablofen 1 mg/ml

1 ml enthält 1 mg (1.000 Mikrogramm) Baclofen.
1 Fertigspritze mit 20 ml enthält 20 mg (20.000 Mikrogramm) Baclofen.

Gablofen 2 mg/ml

1 ml enthält 2 mg (2.000 Mikrogramm) Baclofen.
1 Fertigspritze mit 20 ml enthält 40 mg (40.000 Mikrogramm) Baclofen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung/Infusionslösung

Klare, farblose Lösung.
pH-Wert: 5,5 - 7,5
Osmolalität: 255 mOsm/kg - 320 mOsm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Gablofen wird angewendet bei Patienten mit schwerer, chronischer Spastizität infolge eines Traumas, Multipler Sklerose oder anderen Rückenmarkserkrankungen, die nicht auf orales Baclofen oder andere oral angewendete antispastisch wirkende Arzneimittel ansprechen und/oder bei jenen Patienten, bei denen nach Einnahme der wirksamen oralen Dosis inakzeptable Nebenwirkungen auftreten. Gablofen ist wirksam bei Patienten mit schwerer, chronischer Spastizität zerebraler Genese, die z. B. aus einer Zerebralparese, einem Hirntrauma oder einem Schlaganfall resultiert.

Kinder und Jugendliche

Gablofen wird angewendet bei Patienten im Alter von 4 bis <18 Jahren mit schwerer chronischer Spastizität spinaler oder zerebraler Genese (im Zusammenhang mit Verletzungen, Multipler Sklerose oder anderen Rückenmarkserkrankungen), die auf oral verabreichte Antispastika (einschließlich orales Baclofen) nicht ansprechen und/oder bei denen nach Einnahme der wirksamen oralen Dosis inakzeptable Nebenwirkungen auftreten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Wirksamkeit von intrathekalem Baclofen wurde in klinischen Studien nachgewiesen, die mit einer EU-zertifizierten Pumpe durchgeführt wurden. Dabei handelt es sich um ein implantierbares Verabreichungssystem mit einem nachfüllbaren Reservoir, das subkutan – in der Regel in die Bauchwand – implantiert wird. Das Gerät ist durch einen intrathekalen Katheter, der ebenfalls subkutan verläuft, mit dem Subarachnoidalraum verbunden.

Die intrathekale Verabreichung von Gablofen 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.

Dosierung

Gablofen wird in der Dosierung 50 Mikrogramm/ml als einzelne Bolusinjektionen (über Spinalkatheter oder Lumbalpunktion) in der Testphase sowie für die Dauerbehandlung mittels implantierbarer Pumpen, die für die kontinuierliche Verabreichung von Gablofen 500 Mikrogramm/ml, 1.000 Mikrogramm/ml oder 2.000 Mikrogramm/ml in den Liquorraum geeignet sind (EU-zertifizierte Pumpen), angewendet. Um das optimale Dosierungsschema festzulegen, ist es erforderlich, dass jeder Patient vor der Erhaltungstherapie im Rahmen einer anfänglichen Testphase intrathekale Bolusinjektionen erhält, gefolgt von einer sehr vorsichtigen individuellen Dosisanpassung.

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

Es dürfen nur Pumpen verwendet werden, die aus einem Material bestehen, das bekanntermaßen mit dem Arzneimittel kompatibel ist, und mit einem Inline-Bakterienfilter ausgestattet sind.

Sofern klinisch angezeigt, ist vor der Anwendung von Gablofen bei Patienten mit posttraumatischer Spastizität der Subarachnoidalraum mittels eines geeigneten bildgebenden Verfahrens (Myelografie) zu untersuchen. Sollten sich hier radiologische Anzeichen einer Arachnoiditis darstellen, ist von der Behandlung mit Gablofen abzusehen.

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

Die Gablofen-haltige Lösung ist stabil, isotonisch, pyrogen- und antioxidansfrei und hat einen pH-Wert von 5,5 bis 7,5.

Jede Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch vorgesehen.

Testphase bei Erwachsenen

Vor Implantation der Pumpe und Einleitung der Dauerinfusion von Baclofen muss das positive Ansprechen der Patienten auf eine intrathekal verabreichte Testdosis im Rahmen einer anfänglichen Testphase nachgewiesen werden. Für gewöhnlich wird eine Testdosis als Bolusinjektion mittels Lumbalpunktion oder eines intrathekalen Katheters verabreicht, um eine Reaktion hervorzurufen. Vor

dem Test sollten die Patienten frei von Infektionen sein, da systemische Infektionen einer genauen Beurteilung des Ansprechens entgegenstehen könnten.

In der anfänglichen Testphase darf nur eine Lösung niedriger Konzentration (50 Mikrogramm Baclofen pro ml) angewendet werden.

Das Testverfahren ist im Folgenden beschrieben. Die übliche anfängliche Testdosis bei Erwachsenen beträgt 25 oder 50 Mikrogramm, die langsam mittels Barbotage (abwechselnde intrathekale Gabe von Baclofen und Verwirbelung mit dem Liquor, um eine geeignete Mischung zu erhalten) über einen Zeitraum von mindestens einer Minute in den Liquorraum verabreicht wird. Ein positives Ansprechen äußert sich in einer deutlichen Abnahme des Muskeltonus und/oder der Häufigkeit und/oder des Schweregrades von Krämpfen. Falls der Patient nicht wie gewünscht auf die Behandlung anspricht, kann die Dosis in Abständen von mindestens 24 Stunden schrittweise um jeweils 25 Mikrogramm bis zu einer maximalen Testdosis von 100 Mikrogramm erhöht werden.

Nach jeder Bolusinjektion muss der Patient 4 bis 8 Stunden lang überwacht werden. Die Wirkung einer intrathekalen Einzeldosis setzt im Allgemeinen 1/2 bis 1 Stunde nach Verabreichung ein. Die maximale spasmolytische Wirkung beginnt etwa 4 Stunden nach der Verabreichung und hält ungefähr 4 bis 8 Stunden an. Die Zeit bis zum Wirkungseintritt, die maximale Wirkung und die Wirkdauer können je nach Dosierung, Schweregrad der Symptome sowie Art und Geschwindigkeit der Verabreichung von Patient zu Patient verschieden sein.

Bezüglich der Sensitivität gegenüber intrathekalem Baclofen gibt es große Unterschiede zwischen den Patienten. Nach Injektion einer einzelnen Testdosis von 25 Mikrogramm sind bei einem Erwachsenen Anzeichen einer schweren Überdosierung (Koma) aufgetreten.

Bei Patienten, die auf eine Testdosis von 100 Mikrogramm nicht ansprechen, sollte die Dosis nicht weiter erhöht werden, und die Behandlung darf auch nicht als intrathekale Dauerinfusion fortgeführt werden.

Während der Test- und Dosisanpassungsphase sowie beim Nachfüllen der Pumpe müssen entsprechend geschultes Fachpersonal und eine intensivmedizinische Ausstattung zur Verfügung stehen.

Eine Überwachung der Atem- und Herzfunktion ist in dieser Phase unerlässlich, insbesondere bei Patienten mit Herz-Lungen-Erkrankung und respiratorischer Muskelschwäche oder bei Patienten, die mit Präparaten vom Benzodiazepin-Typ oder Opiaten behandelt werden, da hier ein erhöhtes Risiko für eine Atemdepression besteht.

Testphase bei Kindern und Jugendlichen

Die empfohlene anfängliche Testdosis für die Lumbalpunktion bei Patienten im Alter von 4 bis <18 Jahren beträgt 25–50 Mikrogramm/Tag, die langsam mittels Barbotage über einen Zeitraum von mindestens einer Minute in den Liquorraum verabreicht wird. Bei Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprechen, kann alle 24 Stunden eine Dosissteigerung um 25 Mikrogramm/Tag erfolgen. Bei Kindern und Jugendlichen darf die maximale Testdosis 100 Mikrogramm/Tag nicht überschreiten.

Dosisanpassungsphase

Nachdem das Ansprechen des Patienten auf Baclofen hinreichend belegt ist, kann mit der intrathekalen Infusion begonnen werden. Baclofen wird meist mittels einer Infusionspumpe verabreicht, die in das Gewebe der Brust- oder Bauchwand implantiert wird. Um die Risiken während der perioperativen Phase zu minimieren, darf die Implantation der Pumpe nur an Zentren durchgeführt werden, die über entsprechende Erfahrungen verfügen.

Eine Infektion kann das Risiko von Komplikationen bei der Operation erhöhen und die Dosisanpassung erschweren.

Aufgrund großer Unterschiede zwischen den Patienten bezüglich des Ansprechens auf eine bestimmte Dosis ist eine sehr sorgfältige, auf den Patienten abgestimmte Dosisanpassung erforderlich.

Nach der Implantation wird bei einer Wirkdauer der Testdosis von mehr als 12 Stunden 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 darf die Dosis nicht erhöht werden. Nach den ersten 24 Stunden wird die Dosis täglich langsam angepasst, um die gewünschte Wirkung zu erzielen.

Die antispastische Wirkung von Baclofen setzt 6 bis 8 Stunden nach Beginn der Dauerinfusion ein und erreicht ihr Maximum innerhalb von 24 bis 48 Stunden.

Erwachsene Patienten mit Spastizität spinaler Genese: Nach den ersten 24 Stunden sollte bei erwachsenen Patienten die tägliche Dosis langsam in Schritten von 10 bis 30 % und nur einmal alle 24 Stunden erhöht werden, bis die gewünschte klinische Wirkung erzielt wird.

Erwachsene Patienten mit Spastizität zerebraler Genese: Nach den ersten 24 Stunden sollte die tägliche Dosis langsam in Schritten von 5 bis 15 % und nur einmal alle 24 Stunden erhöht werden, bis die gewünschte klinische Wirkung erzielt wird.

Bei Verwendung einer programmierbaren Pumpe empfiehlt es sich, die Dosis nur einmal innerhalb von 24 Stunden anzupassen. Bei nicht programmierbaren Pumpen mit einem 76-cm-Katheter, 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.

Während der Testphase sowie während der Dosisanpassungsphase nach der Implantation müssen die Patienten engmaschig an einer Einrichtung überwacht werden, die über die dafür erforderliche Ausrüstung und das entsprechende Personal verfügt. Für Reanimationsmaßnahmen nach lebensbedrohenden Reaktionen oder schwerwiegenden Nebenwirkungen sollte die entsprechende Ausstattung unmittelbar verfügbar sein. Um Risiken während der perioperativen Phase zu minimieren, darf die Pumpe nur an Zentren mit erfahrenem Personal implantiert werden.

Erhaltungstherapie bei Erwachsenen

Das klinische Ziel ist es, einen möglichst normalen Muskeltonus beizubehalten und die Häufigkeit und den Schweregrad der Spastik zu minimieren, ohne dass unzumutbare Nebenwirkungen auftreten. Es sollte die niedrigste Dosis angewendet werden, bei der sich ein angemessenes Ansprechen zeigt. Gelegentlich ist eine gewisse verbleibende Spastizität 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 notwendig sein.

Die Erhaltungsdosis zur Langzeitbehandlung von Patienten mit **spinaler Spastik** mit kontinuierlicher intrathekalen Infusion von Baclofen beträgt normalerweise 300 bis 800 Mikrogramm Baclofen/Tag. Im Rahmen der Anpassung der Dosierung an den Einzelfall sind bei diesen Patienten als niedrigste Tagesdosis 12 Mikrogramm, als höchste Tagesdosis 2.003 Mikrogramm (US-Studien) verwendet worden. Die Erfahrungen mit Dosierungen über 1.000 Mikrogramm/Tag sind begrenzt. In den ersten Monaten der Behandlung muss die Dosierung besonders oft überprüft und angepasst werden.

Bei Patienten mit **zerebraler Spastik** betrug die Erhaltungsdosis zur Langzeitbehandlung mit kontinuierlicher intrathekalen Infusion von Gablofen 22 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 (Bereich: 24 -1.199 Mikrogramm/Tag; Mittelwert: 274 Mikrogramm/Tag).

Anfängliche Erhaltungstherapie bei Kindern und Jugendlichen

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis <18 Jahren mit einer zerebralen oder spinalen Spastik beträgt die anfängliche Erhaltungsdosis zur Langzeitbehandlung mit kontinuierlicher Infusion von Baclofen 25 bis 200 Mikrogramm/Tag (mittlere Tagesdosis: 100 Mikrogramm). Während des

ersten Behandlungsjahres besteht die Tendenz, dass eine höhere Gesamttagesdosis erforderlich wird und daher die Erhaltungsdosis dem individuellen klinischen Ansprechen entsprechend angepasst werden muss. Die Erfahrungen mit Dosierungen über 1.000 Mikrogramm/Tag sind begrenzt.

Art der Anwendung

Baclofen wird meist als Dauerinfusion unmittelbar nach der Implantation verabreicht. Nach Stabilisierung des Patienten hinsichtlich der Tagesdosis und des Funktionsstatus und unter der Voraussetzung, dass es die Technik der Pumpe erlaubt, kann ein komplexerer Verabreichungsmodus eingeleitet werden, um die Kontrolle der Spastizität zu verschiedenen Tageszeiten zu optimieren. Beispielsweise kann bei Patienten, die nachts verstärkt unter Spasmen leiden, unter Umständen eine 20%ige Steigerung der Infusionsrate pro Stunde erforderlich sein. Veränderungen der Infusionsgeschwindigkeit sollten so programmiert werden, dass sie 2 Stunden bevor die klinische Wirkung gewünscht wird einsetzen.

Bei den meisten Patienten ist aufgrund eines verminderten Ansprechens oder einer Krankheitsprogression eine allmähliche Dosiserhöhung erforderlich, um während der Dauerbehandlung ein dauerhaftes optimales Ansprechen zu gewährleisten. Bei Patienten mit einer Spastizität spinaler Genese kann die Tagesdosis schrittweise um 10-30 % erhöht werden, um eine angemessene Kontrolle der Symptome aufrecht zu erhalten. Bei einer Spastizität zerebraler Genese darf die Dosis jeweils maximal um 20 % (Bereich: 5-20 %) erhöht werden. Sollten bei den Patienten Nebenwirkungen auftreten, kann in beiden Fällen die Tagesdosis auch um 10-20 % gesenkt werden.

Wird plötzlich eine beträchtliche Steigerung der Dosis erforderlich, so ist an eine Funktionsstörung der Pumpe bzw. eine Knickung, Riss oder Verschiebung des Katheters zu denken.

Um eine übermäßige Schwäche zu vermeiden, muss in Fällen, bei denen ein gewisses Maß an Spastizität zur Aufrechterhaltung von Funktionen erforderlich ist, die Dosierung von Baclofen mit Vorsicht angepasst werden.

Etwa 5 % der Patienten werden unter Langzeitbehandlung refraktär gegenüber einer Dosissteigerung. Dies kann durch ein Therapieversagen begründet sein. Es liegen nur unzureichende Erfahrungen vor, um Empfehlungen hinsichtlich des Umgangs mit einem Therapieversagen geben zu können. Diesem Phänomen wurde jedoch in Krankenhäusern gelegentlich mit einer „Arzneimittelpause“ entgegengewirkt, indem das intrathekale Baclofen über einen Zeitraum von 2 bis 4 Wochen allmählich ausgeschlichen und zu einer anderen Behandlungsmethode der Spastizität (z. B. intrathekale Gabe von konservierungsmittelfreiem Morphinsulfat) gewechselt wurde. Nach diesem Zeitraum ist ein Ansprechen auf die Behandlung mit intrathekalem Baclofen unter Umständen wieder möglich: Die Behandlung sollte mit der anfänglichen Dosis der Dauerinfusion wieder aufgenommen werden, gefolgt von einer Dosisanpassungsphase zur Vermeidung einer Überdosierung. Dies muss erneut unter stationären Bedingungen erfolgen.

Bei der Umstellung von Baclofen auf Morphin, und umgekehrt, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Während der Behandlungsphase sind regelmäßige Kontrollen der therapeutischen Effekte und der Nebenwirkungen von Gablofen angezeigt. In der Dosisanpassungsphase der Therapie werden diese Kontrollen möglicherweise häufiger stattfinden als während der Erhaltungsphase (Dauerbehandlung). Die Funktionsfähigkeit des Infusionssystems muss regelmäßig überprüft werden. Eine lokale Infektion oder eine Fehlfunktion des Katheters kann zu einer Unterbrechung der intrathekalen Zufuhr von Baclofen mit lebensbedrohlichen Folgeerscheinungen führen (siehe Abschnitt 4.4).

Unterbrechen der Behandlung

Außer in Notfällen infolge Überdosierung sollte die Behandlung mit Baclofen immer mit allmählich ausschleichender Dosierung beendet werden. Baclofen darf nicht abrupt abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Absetzerscheinungen

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

Die auftretenden Absetzerscheinungen können möglicherweise mit den Symptomen einer Intoxikation verwechselt werden. Sie erfordern ebenfalls eine stationäre Aufnahme des Patienten.

Therapie beim Auftreten von Absetzerscheinungen

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 (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit verlangsamter Liquorzirkulation, z. B. entzündlich oder traumatisch bedingten Passagebehinderungen, kann die verlangsamte Ausbreitung von Baclofen die antispastische Wirksamkeit vermindern und Nebenwirkungen verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine Studien mit Baclofen zur Behandlung von Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Bei Patienten mit einer Einschränkung der Nierenfunktion muss unter Umständen die Dosis entsprechend der klinischen Situation bzw. dem Grad der verminderten Nierenfunktion verringert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Baclofen zur Behandlung einer schweren Spastizität zerebraler oder spinaler Genese bei Kindern unter 4 Jahren sind nicht erwiesen.

Voraussetzung für die Implantation der Pumpe ist eine bestimmte Körpergröße.

Die intrathekale Anwendung von Baclofen bei Kindern und Jugendlichen darf nur von entsprechend fachlich qualifizierten Ärzten mit der notwendigen Erfahrung verordnet werden.

Die Erfahrungen bei Kindern unter 4 Jahren sind begrenzt.

Ältere Patienten

In klinischen Studien wurden einige Patienten über 65 Jahren mit Baclofen behandelt, ohne dass besondere Probleme festgestellt wurden. Die Erfahrungen mit Baclofen-Tabletten zeigen aber, dass es bei dieser Patientengruppe häufiger zu Nebenwirkungen kommen kann. Daher sollten ältere Patienten sorgfältig hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen überwacht werden.

Anwendung: besondere Hinweise

Gablofen 500 Mikrogramm/ml, 1.000 Mikrogramm/ml und 2.000 Mikrogramm/ml sind für die Anwendung mit Infusionspumpen vorgesehen. Die zu verwendende Konzentration hängt von den Dosisanforderungen und der Größe des Pumpenreservoirs ab.

Alle spezifischen Empfehlungen sind dem Handbuch des Herstellers zu entnehmen.

Die notwendige Konzentration an Baclofen in der Pumpenfüllung hängt von der Gesamttagesdosis sowie von der Abgabegeschwindigkeit der Pumpe ab. Werden andere Baclofen-Konzentrationen als 50 Mikrogramm/ml, 500 Mikrogramm/ml, 1.000 Mikrogramm/ml oder 2.000 Mikrogramm/ml benötigt, kann in Durchstechflaschen enthaltenes Gablofen verdünnt werden, um eine geringere

Konzentration zu erhalten. Diese Verdünnung muss unter aseptischen Bedingungen mit steriler, konservierungsmittelfreier Natriumchlorid-Injektionslösung erfolgen. In diesem Zusammenhang sind die Vorschriften des Pumpenherstellers zu beachten. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

Therapieresistente Epilepsie.

Das Arzneimittel darf nur intrathekal verabreicht werden. Gablofen darf nicht intravenös, intramuskulär, subkutan oder epidural angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

- eingeschränkter Liquorzirkulation infolge Passagebehinderung,
- Epilepsie oder anderen zerebralen Anfallsleiden,
- bulbärparalytischen Symptomen oder partiellen Paresen der Atemmuskulatur,
- akuten oder chronischen Verwirrheitszuständen,
- psychotischen Zuständen, Schizophrenie oder Parkinson-Krankheit,
- einer Dysreflexie des autonomen Nervensystems in der Anamnese,
- zerebrovaskulärer und respiratorischer Insuffizienz,
- vorbestehender Sphinkterhypertonie der Blase,
- eingeschränkter Nierenfunktion,
- peptischen Ulzera,
- schweren Leberfunktionsstörungen.

Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für Suizid müssen während einer medikamentösen Behandlung mit intrathekal verabreichtem Gablofen engmaschig überwacht werden. Patienten (und deren Betreuende) müssen über die Notwendigkeit einer Überwachung im Hinblick auf eine Verschlechterung der klinischen Symptome, suizidales Verhalten oder Suizidgedanken oder ungewöhnliche Verhaltensänderungen aufgeklärt werden und angewiesen werden, umgehend medizinische Unterstützung anzufordern, wenn diese Symptome auftreten.

Bei Patienten, deren Spastik durch eine Kopfverletzung bedingt ist, sollte die Langzeitbehandlung mit intrathekalem Baclofen erst dann begonnen werden, wenn die Symptomatik stabil und sicher beurteilbar ist (d. h. mindestens 1 Jahr nach der Verletzung).

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 sollte die entsprechende intensivmedizinische Ausstattung unmittelbar verfügbar sein. Entsprechende Vorsichtsmaßnahmen müssen vor Beginn der Behandlung getroffen werden.

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

Bei einer abrupten Unterbrechung der intrathekalen Gabe von Baclofen kann es, unabhängig von der Ursache für die Unterbrechung, zu Folgeerscheinungen wie hohem Fieber, Veränderungen des Geisteszustands, vermehrter Spastik als Rebound-Effekt und Muskelstarre

kommen, die in seltenen Fällen zu Krampfanfällen/Status epilepticus, Rhabdomyolyse, Multiorganversagen und Tod führen können.

Um eine abrupte Unterbrechung der intrathekalen Gabe von Baclofen zu verhindern, muss 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).

Die Hersteller der Infusionssysteme geben spezielle Anweisungen für die Programmierung bzw. das Nachfüllen der Pumpen, denen genau Folge zu leisten ist. Erfahrungen mit der kontinuierlichen intrathekalen Infusion von Baclofen liegen nur für die Anwendung eines bestimmten Pumpenmodells vor. Gesicherte Erfahrungen mit anderen implantierbaren Pumpensystemen liegen nicht vor.

Die Voraussetzungen für eine Behandlung mit intrathekalem Baclofen schließen die Verträglichkeit und das Ansprechen auf die intrathekale Einzelinjektion einer Dosierung von bis zu 100 Mikrogramm Baclofen (als Bolusinjektion) in Form einer intrathekalen Lösung mit 50 Mikrogramm Baclofen in 1 ml ein.

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

Medizinisches Umfeld

Das Infusionssystem sollte nicht implantiert werden, bevor die Reaktion des Patienten auf die intrathekalen Einzelinjektionen von 50 Mikrogramm Baclofen pro ml hinreichend belegt ist. Die erstmalige intrathekale Applikation, die Implantation des Infusionssystems und erstmalige Infusion sowie Dosisanpassungen von Baclofen sind mit Risiken wie ZNS-Dämpfung, Herz-Kreislauf-Kollaps bzw. 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 muss die erforderliche Ausrüstung zur Verfügung stehen. Der behandelnde Arzt muss über spezielle Erfahrungen im Umgang mit der intrathekalen Anwendung und den entsprechenden Infusionssystemen verfügen.

Überwachung der Patienten

Nach chirurgischer Implantation der Pumpe und besonders während der Anfangsphase der Pumpentätigkeit sowie bei Veränderungen der Baclofen-Konzentration bzw. der Infusionsgeschwindigkeit ist der Patient engmaschig zu überwachen, bis sein Zustand ausreichend stabil ist. Der behandelnde Arzt, der Patient sowie das Krankenhauspersonal und andere an der Betreuung des Patienten beteiligte Personen müssen ausreichend über die Risiken dieser Behandlungsmethode informiert sein. Insbesondere die Symptome einer Überdosierung oder eines plötzlichen Entzugs 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. Jedoch konnte kein kausaler Zusammenhang mit intrathekalem Baclofen festgestellt werden. Die häufigsten mit den Entzündungen verbundenen Symptome 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 bzw. beträchtliche Dosiserhöhungen); 2)

Schmerzen; 3) neurologische Defizite/Dysfunktionen. Krankenhausärzte sollten Patienten, die eine intrathekale Therapie erhalten, sorgfältig hinsichtlich des Auftretens jeglicher neuer neurologischer Anzeichen oder Symptome überwachen, insbesondere dann, wenn von der Apotheke hergestellte Arzneimittel oder Zusätze 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 aufgrund 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, da dies erneut zu schwerer Spastizität führen könnte (siehe Abschnitt „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 angemessene 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.

Potenzielle Kontamination durch die unsterile äußere Oberfläche der Fertigspritze

Die Lösung und die Flüssigkeitsbahn der Fertigspritze sind steril, während die äußere Oberfläche der Fertigspritze unsteril ist. Beim Füllen und Nachfüllen der sterilen intrathekalen Pumpen mit Fertigspritzen muss eine Kontamination der aseptischen Bereiche vermieden werden.

Zusätzliche Hinweise zur Dosisanpassung

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

Absetzerscheinungen

Eine abrupte Unterbrechung der Gabe von Baclofen kann sich, unabhängig von den Ursachen für die Unterbrechung, an vermehrter Spastik als Rebound-Effekt, Juckreiz, Parästhesien (Kribbeln oder Brennen) und Hypotonie 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.

Bei allen Patienten, die eine Therapie mit intrathekalem Baclofen erhalten, besteht das potenzielle 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 Baclofen-Entzugs, besonders die in der Frühphase auftretenden (z. B. Priapismus), unterrichtet werden.

Zu den Frühsymptomen des 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, eines malignen neuroleptischen Syndroms oder anderer Zustände, 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 Anwendung sind Funktionsstörungen des Katheters (besonders Störungen am Anschluss), ein geringes Volumen im Pumpenreservoir oder eine leere Batterie der Pumpe. Um eine abrupte Unterbrechung der intrathekalen 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 Baclofen zu verhindern. Als Behandlung wird die Wiederaufnahme der Baclofen-Anwendung in der gleichen oder annähernd gleichen Dosierung wie vor der Unterbrechung der Baclofen-Zufuhr empfohlen. Wenn jedoch die Wiederaufnahme der Baclofen-Anwendung verzögert erfolgt, kann eine Behandlung mit GABA-Agonisten wie oralem bzw. enteralem Baclofen oder oralen, enteralen bzw. intravenösen Benzodiazepinen potenziell tödliche Folgeerscheinungen verhindern. Allerdings besteht keine Gewähr, dass die alleinige Gabe von oralem bzw. enteralem Baclofen die Verschlimmerung der Symptome des Baclofen-Entzugs verhindern kann.

Nierenfunktionsstörung

Nach oraler Gabe von Baclofen wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung über schwere neurologische Ereignisse berichtet. Daher ist Baclofen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung 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 auf intrathekales Baclofen zutreffen.

Skoliose

Bei einer begrenzten Anzahl von mit Gablofen behandelten Patienten kann die Entwicklung einer Skoliose oder die Verschlimmerung einer bestehenden Skoliose nicht ausgeschlossen werden. Während der Behandlung mit Gablofen sollten die Patienten hinsichtlich Zeichen einer Skoliose überwacht werden.

Natrium

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

Wird Gablofen jedoch mit einer Natriumchloridlösung verdünnt, ist der Natriumgehalt höher.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die wenigen Erfahrungen mit der Anwendung von intrathekalem Baclofen in Kombination mit anderen systemisch angewendeten Arzneimitteln reichen nicht aus, um spezifische Wechselwirkungen vorherzusagen. Aber es wird vermutet, dass die geringe systemische Exposition von Baclofen, wie sie nach intrathekalen Anwendung beobachtet wird, das Risiko für mögliche pharmakokinetische Wechselwirkungen verringert (siehe Abschnitt 5.2).

Wenn möglich sollten alle gleichzeitig oral angewendeten Antispastika abgesetzt werden, um einer möglichen Überdosierung oder unerwünschten Wechselwirkungen vorzubeugen, vorzugsweise vor Einleitung der Baclofen-Infusion und unter engmaschiger ärztlicher Überwachung. Während der Dauerbehandlung mit Baclofen ist jedoch eine plötzliche Dosisreduktion oder ein Absetzen der antispastisch wirkenden Begleitmedikation zu vermeiden.

Alkohol und andere das ZNS beeinflussende Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Baclofen und anderen Arzneimitteln, die eine dämpfende Wirkung auf Funktionen des zentralen Nervensystems haben (z. B. Analgetika, Neuroleptika, Barbiturate, Benzodiazepine, Anxiolytika), kann die Wirkung von 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 von Depressionen (trizyklische Antidepressiva) die Wirkung verstärken, und es kann dadurch eine erhebliche Muskeler schlaffung auftreten. Deshalb ist eine solche Wechselwirkung bei gleichzeitiger Anwendung von Baclofen und trizyklischen Antidepressiva nicht auszuschließen.

Antihypertonika

Bei gleichzeitiger Anwendung von oralem Baclofen und blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann es zu einem verstärkten Blutdruckabfall kommen. Eine regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks kann sich als notwendig erweisen. Gegebenenfalls muss die Dosierung des Antihypertonicums gesenkt werden.

Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Hemmer

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

Morphin

Bei Kombination von Morphin und intrathekalem Baclofen 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 bei Patienten, die intrathekal mit Baclofen behandelt werden, mit Vorsicht angewendet werden.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der intrathekalen Anwendung von Baclofen bei Schwangeren vor. Nach intrathekalen Anwendung 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). Baclofen darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der erwartete Nutzen für die Mutter überwiegt die möglichen Risiken für das Kind.

Stillzeit

Baclofen wird in die Muttermilch ausgeschieden; aufgrund der geringen Plasmakonzentration von Baclofen bei Müttern, die intrathekal mit Baclofen behandelt werden, sind jedoch keine klinisch relevanten Konzentrationen zu erwarten. Baclofen kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass intrathekales Baclofen 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

Während der Behandlung mit intrathekalem Baclofen kann die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen erheblich beeinträchtigt sein. Gleichzeitiger Genuss von Alkohol kann diese Beeinträchtigung noch verstärken.

ZNS-dämpfende Wirkungen wie Somnolenz 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

Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit aufgeführt, die häufigsten Nebenwirkungen zuerst. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig:	Appetitminderung
Gelegentlich:	Dehydratation.
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Depression, Verwirrtheit, Desorientierung, Agitiertheit, Angstgefühle.
Gelegentlich:	Suizidgedanken, Suizidversuch Paranoia, Halluzinationen, Dysphorie, Euphorie.
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Somnolenz.
Häufig:	Krämpfe, Lethargie, Dysarthrie, Kopfschmerzen, Parästhesie, Insomnie, Sedierung, Schwindel. Krämpfe und Kopfschmerzen treten bei Patienten mit zerebraler Spastizität häufiger auf.
Gelegentlich:	Ataxie, Hypothermie, Gedächtnisschwund, 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, Hypogeeusie, Dysphagie.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Urtikaria, Pruritus.
Gelegentlich:	Alopezie, Hyperhidrose.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Hypotonie.
Häufig:	Hypertonie
Nicht bekannt	Skoliose
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Harnretention, Harninkontinenz. Harnretention 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, Asthenie.
Selten:	Lebensbedrohliche Entzugssymptome aufgrund einer Störung bei der Arzneimittelverabreichung.

Eine sichere ursächliche Zuordnung zwischen den beobachteten unerwünschten Ereignissen und der intrathekalen Anwendung von Baclofen ist nicht immer möglich, da ein Teil der beobachteten unerwünschten Ereignisse auch Symptome der behandelten Grunderkrankung sein können. Vor allem häufig auftretende unerwünschte Ereignisse wie Schwindel, Benommenheit, Somnolenz, Kopfschmerzen, Übelkeit, Blutdruckabfall und Muskelschwäche sind zumeist durch das Medikament bedingt.

Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Harnverhalt treten häufiger bei Patienten auf, deren Spastizität zerebraler Genese ist, als bei Patienten mit einer Spastizität spinaler Genese.

Bei etwa 5 % der weiblichen Patienten mit Multipler Sklerose, die bis zu ein Jahr lang oral mit Baclofen behandelt wurden, wurden Ovarialzysten durch Betasten festgestellt. In den meisten Fällen verschwanden diese Zysten spontan, während die Patientinnen weiter das Arzneimittel erhielten. Es ist bekannt, dass sich bei einem Teil der gesunden weiblichen Population spontan Ovarialzysten bilden.

Nebenwirkungen durch das Infusionssystem

Zu diesen können 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 gehören, wobei in einigen Fällen ein ursächlicher Zusammenhang mit Baclofen nicht ausgeschlossen werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei ersten Hinweisen auf eine Überdosierung mit intrathekal verabreichtem Baclofen ist, sofern sich der Patient in ambulanter Betreuung befindet, sofort die stationäre Einweisung des Patienten zu veranlassen.

Während der Testphase und der Dosisanpassungsphase sowie bei erneuter Anwendung von Baclofen nach einer Unterbrechung der Behandlung muss der Patient engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Überdosierung überwacht werden.

Anzeichen einer Überdosierung können plötzlich oder schleichend einsetzen.

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 Verabreichung von Baclofen oder eine Funktionsstörung der Pumpe.

In einem Fall sind bei einem erwachsenen Patienten nach intrathekalen Injektion einer Einzeldosis von 25 Mikrogramm Baclofen Anzeichen einer schweren Überdosierung (Koma) aufgetreten.

Symptome einer Überdosierung: übermäßige Muskelhypotonie, Benommenheit, Schwindel, Somnolenz, Sedierung, Krämpfe, Bewusstseinsverlust, Hypothermie, übermäßiger Speichelfluss, Übelkeit und Erbrechen.

Bei einer schweren Überdosierung können Atemdepression, Apnoe und Koma auftreten. Krampfanfälle können bei steigender Dosierung oder häufiger während der Genesung von einer Überdosierung auftreten.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot für die Behandlung einer Überdosierung mit Baclofen. Im Allgemeinen sollten folgende Maßnahmen durchgeführt werden:

- Möglichst rasche Entfernung der restlichen intrathekalen Baclofen-Lösung aus der Pumpe.
- Patienten mit Atemdepression sollten notfalls 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 bis 40 ml Liquor vorgenommen werden.
- Unterstützung der Herz-Kreislauf-Funktion.
- Bei Auftreten von Krämpfen sollte vorsichtig Diazepam i.v. gegeben werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskel- und Skelettsystem, Muskelrelaxanzien, zentral wirkende Mittel; andere zentral wirkende Mittel

ATC-Code: M03BX01

Wirkmechanismus

Der genaue Wirkungsmechanismus von Baclofen als Muskelrelaxans und Antispastikum ist nicht vollständig erfasst. Baclofen hemmt die mono- und polysynaptische Reflexweiterleitung im Rückenmark durch Stimulierung von GABA_B-Rezeptoren. Baclofen ist ein chemisches Analogon des inhibitorischen Neurotransmitters Gamma-Aminobuttersäure (GABA).

Baclofen beeinflusst nicht die neuromuskuläre Erregungsübertragung. Baclofen übt eine antinozizeptive Wirkung aus. Bei neurologischen Erkrankungen, die mit Krämpfen der Skelettmuskulatur einhergehen, machen sich die klinischen Effekte von Baclofen in Form einer günstigen Wirkung auf reflexartige Muskelkontraktionen und einer ausgeprägten Linderung schmerzhafter Krämpfe, Automatismen und Kloni bemerkbar. Baclofen verbessert die Mobilität der Patienten, ermöglicht ihnen mehr Selbstständigkeit und erleichtert die Physiotherapie. Beim Menschen wie bei Tieren hat Baclofen nachweislich allgemein dämpfende Wirkungen auf das Zentralnervensystem, die zu Sedierung, Somnolenz sowie Atem- und Herz-Kreislauf-Depression führen. Darüber hinaus wurde eine dosisabhängige Hemmwirkung auf die erektile Funktion beim Mann aufgrund der Stimulation des GABA_B-Rezeptors nachgewiesen.

Intrathekale Bolusinjektion

Die Wirkung tritt im Allgemeinen eine halbe bis eine ganze Stunde nach einer intrathekalen Bolusinjektion ein. Die größte spasmolytische Wirkung wird ungefähr 4 Stunden nach der Verabreichung beobachtet und die Wirkungen können 4 bis 8 Stunden anhalten. Der Wirkungseintritt, das maximale Ansprechen und die Wirkdauer können je nach Dosis und Schweregrad der Symptome und der Methode und Geschwindigkeit der Arzneimittelgabe von Patient zu Patient verschieden sein.

Kontinuierliche Infusion

Die antispastische Wirkung von intrathekal verabreichtem Baclofen wird erstmals 6 bis 8 Stunden nach Beginn der kontinuierlichen Infusion beobachtet. Die maximale Wirkung lässt sich innerhalb von 24 bis 48 Stunden feststellen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei der Betrachtung der pharmakokinetischen Daten von intrathekal verabreichtem Baclofen sollten die Auswirkungen der langsamen Liquorzirkulation berücksichtigt werden.

Resorption

Durch die Infusion direkt in den spinalen Subarachnoidalraum werden Resorptionsprozesse umgangen und der Zugang zu den Rezeptorstellen im Hinterhorn des Rückenmarks ermöglicht.

Die direkte Gabe von Baclofen in den Liquorraum ermöglicht wirksame ZNS-Konzentrationen mit resultierenden Plasmakonzentrationen, die mindestens 100-mal niedriger sind als bei oraler Anwendung.

Verteilung

Nach einer einzelnen intrathekalen Bolusinjektion/Kurzzeitinfusion liegt das aus den Liquorkonzentrationen errechnete Verteilungsvolumen zwischen 22 und 157 ml. Der Mittelwert von ca. 75 ml entspricht annähernd dem menschlichen Liquorvolumen und weist darauf hin, dass sich Baclofen überwiegend in diesem verteilt.

Mit der kontinuierlichen intrathekalen Infusion von Tagesdosen zwischen 50 und 1.200 Mikrogramm werden Steady-State-Konzentrationen von Baclofen im Liquor des Lumbalbereiches von 130 bis 1.240 Nanogramm/ml innerhalb von 1 bis 2 Tagen erreicht.

Im Steady-State ergab sich während der kontinuierlichen intrathekalen Infusion von Tagesdosen zwischen 95 und 190 Mikrogramm ein Baclofen-Konzentrationsgradient im Liquor von lumbal nach cisternal im Bereich von 1,8:1 bis 8,7:1 (Mittelwert = 4:1). Dies ist klinisch bedeutsam, da eine Spastizität der unteren Extremitäten effektiv behandelt werden kann, ohne die oberen Gliedmaßen merklich zu beeinflussen; zudem treten aufgrund der geringeren Wirkung auf die Hirnzentren weniger Nebenwirkungen auf, die das ZNS betreffen.

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. Während der intrathekalen Infusion werden Plasmakonzentrationen von 5 ng/ml nicht überschritten, was bestätigt, dass Baclofen nur langsam die Blut-Hirn-Schranke überwindet.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit aus dem Liquor beträgt nach Verabreichung einer einzelnen intrathekalen Bolusinjektion/Kurzzeitinfusion von 50 bis 135 Mikrogramm Baclofen 1 bis 5 Stunden. Sowohl nach einer einzelnen Bolusinjektion als auch nach kontinuierlicher Infusion in den spinalen Subarachnoidalraum mittels einer implantierten Pumpe beträgt 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 – β -(p-Chlorphenyl)- γ -hydroxybuttersäure – ist inaktiv.

Untersuchungen sprechen gegen eine Metabolisierung von Baclofen im Liquor. Andere Eliminationswege haben nach dem derzeitigen Kenntnisstand keine Bedeutung.

Aus tierexperimentellen Untersuchungen geht hervor, dass nach Gabe höherer Dosen des Wirkstoffs dieser im Liquor kumuliert. 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 intrathekalen Anwendung von Baclofen vor. Bei Verabreichung einer Einzeldosis der oralen Formulierung lassen die Daten darauf schließen, dass ältere Patienten im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen eine langsamere Elimination, aber eine vergleichbare systemische Exposition gegenüber Baclofen aufweisen. Die Extrapolation dieser Ergebnisse auf eine Behandlung mit mehreren Dosen weist jedoch auf keine signifikanten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen jüngeren Erwachsenen und älteren Patienten hin.

Kinder und Jugendliche

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

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten nach Anwendung von Baclofen bei Patienten mit Leberfunktionsstörung vor. Da die Leber bei der Verstoffwechselung von Baclofen jedoch keine signifikante Rolle spielt, ist es unwahrscheinlich, dass sich die Pharmakokinetik bei Patienten mit Leberfunktionsstörung auf ein klinisch signifikantes Niveau verändert.

Nierenfunktionsstörung

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Lokale Toleranz

Histologische Untersuchungen nach kontinuierlicher intrathekalen Infusion von Baclofen bei Ratten (2-4 Wochen) und Hunden (2-4 Monate) ergaben keine Anzeichen einer lokalen Reaktion oder Entzündung durch Baclofen.

Nach 3-monatiger intrathekalen Infusion bei Schafen wurde im Rahmen der histopathologischen Untersuchung eine leichte Entzündung beobachtet, die sich jedoch klinisch nicht bemerkbar machte.

Genotoxizität und Kanzerogenität

In vivo und *in vitro* durchgeführte Genotoxizitätstests haben keine mutagene Wirkung gezeigt.

Eine 2-jährige Studie an Ratten (oralen Applikationsweg) hat ergeben, dass Baclofen nicht kanzerogen ist. In dieser Studie zeigten sich eine dosisabhängige Zunahme der Inzidenz von Ovarialzysten sowie eine weniger ausgeprägte Zunahme der Inzidenz von Hypertrophien und/oder hämorrhagischen Nebennieren. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unbekannt.

Reproduktionstoxizität

Baclofen hatte keinen Einfluss auf die Fertilität weiblicher Ratten. Mögliche Auswirkungen auf die männliche Fertilität wurden nicht untersucht. 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 Föten 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 maternale Toxizität hervorriefen, zu einem verzögerten fetalen Wachstum (Ossifikation) führten. Baclofen verursachte bei Feten von Ratten bei einer hohen intraperitonealen Dosis eine Aufweitung des Wirbelbogens.

Basierend auf oralen Studien an Ratten ist es unwahrscheinlich, dass intrathekal verabreichtes Baclofen negative Auswirkungen auf die prä- oder postnatale Entwicklung hat.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Glucose hat sich mit Baclofen als inkompatibel erwiesen, da es zwischen den beiden Substanzen zu einer chemischen Reaktion kommt.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare, farblose Fertigspritzen aus Glas Typ I (Ph. Eur.). Die Stopfen bestehen aus Halobutylkautschuk. Jede Fertigspritze ist in einer Kunststoffschale verpackt (Zwischenverpackung).

Packungsgrößen

Gablofen 0,05 mg/ml: 1 Fertigspritze zu 1 ml.

Gablofen 0,5, 1 und 2 mg/ml: 1 Fertigspritze zu 20 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Fertigspritze ist nur zum einmaligen Gebrauch vorgesehen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Das Arzneimittel und die Flüssigkeitsbahn sind steril, die Außenseite der Spritze ist nicht steril.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Piramal Critical Care B.V.
Rouboslaan 32 (ground floor),
2252 TR,
Voorschoten,
Die Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMERN

91009.00.00
91010.00.00
91011.00.00
91012.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

21. Oktober 2015

10. STAND DER INFORMATION

12/2021