

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lioresal® intrathekal 0,05 mg/1 ml - Ampulle

Lioresal® intrathekal 10 mg/5 ml - Ampulle

Lioresal® intrathekal 10 mg/20 ml - Ampulle

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lioresal intrathekal 0,05 mg/1 ml - Ampulle

1 Ampulle zu 1 ml enthält 0,05 mg Baclofen in 0,9 % NaCl-Lösung

Lioresal intrathekal 10 mg/5 ml - Ampulle

1 Ampulle zu 5 ml enthält 10 mg Baclofen in 0,9 % NaCl-Lösung

Lioresal intrathekal 10 mg/20 ml - Ampulle

1 Ampulle zu 20 ml enthält 10 mg Baclofen in 0,9 % NaCl-Lösung

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Ampulle enthält 70,81 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lioresal intrathekal 0,05 mg/1 ml - Ampulle

Klare, farblose, sterile, intrathekale Bolusinjektionslösung

pH-Wert 5,5 - 7,0

Osmolalität: ca. 300 mOsmol/kg

Lioresal intrathekal 10 mg/5 ml - Ampulle und Lioresal intrathekal 10 mg/20 ml - Ampulle

Klare, farblose, sterile, intrathekale Infusionslösung

pH-Wert 5,5 - 7,0

Osmolalität: ca. 300 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Schwere chronische Spastizität spinaler (in Verbindung mit Traumen, Multipler Sklerose oder anderen Erkrankungen des Rückenmarks) oder cerebraler Genese, welche nicht auf oral verabreichte Antispastika (einschließlich oral verabreichtes Lioresal) ansprechen und/oder wenn wirksame orale Dosen zu nicht tolerierbaren Nebenwirkungen führen.

Bei Patienten mit Spastizität infolge Kopfverletzung ist es empfehlenswert eine Langzeittherapie mit Lioresal intrathekal nicht zu beginnen, bis die Symptome der Spastizität stabil sind (das ist mindestens ein Jahr nach dem Trauma).

Kinder und Jugendliche (4 bis < 18 Jahre)

Lioresal intrathekal ist angezeigt bei Patienten im Alter von 4 bis < 18 Jahren mit schwerer chronischer Spastizität cerebraler oder spinaler Genese (in Verbindung mit Traumen, Multipler Sklerose oder anderen Erkrankungen des Rückenmarks), welche nicht auf oral verabreichte Antispastika (einschließlich oral verabreichtem Lioresal) ansprechen und/oder wenn wirksame orale Dosen zu nicht tolerierbaren Nebenwirkungen führen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Um das optimale Dosierungsschema festzulegen, erhält jeder Patient vor der Erhaltungstherapie während einer anfänglichen Testphase eine intrathekale Bolusinjektion, gefolgt von sehr vorsichtiger individueller Dosisanpassung.

Die großen interindividuellen Unterschiede der therapeutisch wirksamen Dosierung machen dieses Vorgehen erforderlich.

Testphase

Vor Beginn der chronischen intrathekalen Infusion von Lioresal intrathekal muss die Reaktion des Patienten auf Lioresal intrathekal mit einer intrathekalen Bolusinjektion getestet und nachgewiesen werden. Eine Bolus-Testdosis von Lioresal intrathekal wird in der Regel mittels Lumbalpunktion oder über einen intrathekalen Katheter verabreicht, um eine Reaktion auszulösen. Bei Erwachsenen beträgt die übliche Testdosis initial 25 Mikrogramm oder 50 Mikrogramm und wird in mindestens 24 stündigen Abständen um jeweils 25 Mikrogramm erhöht, solange bis eine Reaktion mit 4 bis 8 Stunden Dauer zu beobachten ist. Die Dosis ist durch Barbotage im Verlauf von mindestens einer Minute zu verabreichen. Als Testdosis steht Lioresal intrathekal 0,05 mg/1 ml Ampulle zur Verfügung

Bei Verabreichung der ersten Dosis hat die Ausrüstung für Reanimationsmaßnahmen griffbereit zu stehen.

Der Patient muss eine signifikante Verminderung des Muskeltonus und/oder der Häufigkeit bzw. des Schweregrades von Spasmen aufweisen, damit seine Reaktion als Ansprechen auf die Behandlung gewertet werden kann.

Die Empfindlichkeit gegenüber Lioresal intrathekal ist sehr unterschiedlich. Bei einem erwachsenen Patienten wurden nach einer einzelnen Testdosis von 25 Mikrogramm Anzeichen einer schweren Überdosierung (Koma) beobachtet.

Bei Patienten, die auf eine Testdosis von 100 Mikrogramm nicht ansprechen, soll die Dosis nicht weiter erhöht werden und eine kontinuierliche Infusion nicht in Erwägung gezogen werden.

Pädiatrische Patienten

Testphase

Bei Patienten zwischen 4 bis < 18 Jahren ist die initiale Testdosis für die Lumbalpunktion 25 - 50 Mikrogramm/Tag abhängig von Alter und Größe des Kindes. Bei Patienten, die keine Reaktion zeigen, kann die Dosis alle 24 Stunden um 25 Mikrogramm/Tag erhöht werden. Bei pädiatrischen Patienten darf die maximale Tagesdosis von 100 Mikrogramm/Tag nicht überschritten werden.

Dosisanpassungsphase

Nachdem sich anhand der Bolus-Testdosen bestätigt hat, dass der Patient auf Lioresal intrathekal anspricht, wird

unter Verwendung eines geeigneten Verabreichungssystems mit der intrathekalen Infusion begonnen.

Zur Bestimmung der initialen Gesamt-Tagesdosis Lioresal intrathekal ist nach der Implantation die Testdosis, mit der eine positive Reaktion erzielt wurde, zu verdoppeln und während 24 Stunden zu verabreichen, es sei denn, die Wirkung der Bolus-Testdosis hielt über 12 Stunden lang an. In diesem Fall ist die Bolus-Testdosis als initiale Tagesdosis während 24 Stunden zu verabreichen. Während der ersten 24 Stunden soll die Dosis nicht erhöht werden. **Patienten mit Spastizität spinaler Genese:** Nach den ersten 24 Stunden ist die Dosis von einem Tag zum anderen langsam anzupassen, um die gewünschte Wirkung zu erreichen. Die Dosiserhöhungen sind dabei auf 10 bis 30 % zu beschränken, um eine Überdosierung zu vermeiden.

Patienten mit Spastizität cerebraler Genese: Nach den ersten 24 Stunden ist die Dosis von einem Tag zum anderen langsam anzupassen, um die gewünschte Wirkung zu erreichen. Die Dosiserhöhungen sind dabei auf 5 bis 15 % zu beschränken, um eine Überdosierung zu vermeiden.

Bei Verwendung einer programmierbaren Pumpe soll die Dosis nur einmal alle 24 Stunden erhöht werden. Für nicht programmierbare Pumpen mit 76 cm-Katheter, die pro Tag 1 ml Lösung abgeben, werden Intervalle von 48 Stunden empfohlen, um die Reaktion zu beurteilen. Wenn die Tagesdosis signifikant erhöht und keine klinische Wirkung erzielt wurde, sind die Funktionstüchtigkeit der Pumpe und die Durchgängigkeit des Katheters zu überprüfen.

Mit Dosen über 1000 Mikrogramm/Tag liegen bisher nur begrenzte Erfahrungen vor.

Während der Testphase und der Dosisanpassungsphase, die unmittelbar auf die Implantation folgt, muss der Patient in einer Umgebung, die über eine komplette Ausrüstung und entsprechendes Personal verfügt, sorgfältig überwacht werden. Zur sofortigen Durchführung von Reanimationsmaßnahmen im Falle lebensbedrohlicher Reaktionen oder untragbarer unerwünschter Wirkungen hat die entsprechende Ausrüstung zur Verfügung zu stehen. Die Implantation der Pumpen ist nur in Zentren durchzuführen, die auf diesem Gebiet Erfahrungen besitzen, um die Risiken kurz vor, während und nach der Operation möglichst gering zu halten.

Erhaltungstherapie

Das Ziel der Behandlung besteht darin, einen möglichst normalen Muskeltonus aufrechtzuerhalten und die Häufigkeit und den Schweregrad von Spasmen so gering wie möglich zu halten, ohne untragbare Nebenwirkungen hervorzurufen. Es muss die niedrigste Dosis, die eine ausreichende Wirkung erzielt, verwendet werden.

Die Beibehaltung einer gewissen Spastizität ist erwünscht, 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.

Bei **Patienten mit Spastizität spinaler Genese** kann die Tagesdosis allmählich um 10 bis 30% erhöht werden, um eine angemessene Kontrolle der Symptome zu gewährleisten. Dazu wird die Abgabegeschwindigkeit der Pumpe und/oder die Konzentration von Lioresal intrathekal im Reservoir entsprechend angepasst. Die Tagesdosis kann auch um 10 bis 20% verringert werden, wenn der Patient unter Nebenwirkungen leidet.

Bei **Patienten mit Spastizität cerebraler Genese** kann die Tagesdosis allmählich um 5 bis 15%, jedoch nicht mehr als 15 %, gesteigert werden, um eine angemessene Kontrolle der Symptome zu gewährleisten. Dazu wird die Abgabegeschwindigkeit der Pumpe und/oder die Konzentration von Lioresal intrathekal im Reservoir entsprechend angepasst. 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 Infusion von Lioresal intrathekal liegt bei Patienten mit Spastizität spinaler Genese zwischen 12 Mikrogramm/Tag bis 1000 Mikrogramm/Tag, wobei die meisten Patienten mit 300 bis 800 Mikrogramm /Tag gut eingestellt sind.

Bei Patienten mit Spastizität cerebraler Genese liegt die Erhaltungsdosis zur Langzeitbehandlung mit kontinuierlicher Infusion von Lioresal intrathekal zwischen 22 Mikrogramm/Tag bis 1400 Mikrogramm/Tag, mit einer mittleren Tagesdosis von 276 Mikrogramm/Tag nach 12 Monaten und 307 Mikrogramm/Tag nach 24

Monaten. Pädiatrische Patienten unter 12 Jahren benötigen im Allgemeinen niedrigere Dosen als ältere Patienten. Die Dosis liegt zwischen 24 bis 1199 Mikrogramm/Tag, bei einer mittleren Tagesdosis von 274 Mikrogramm/Tag.

Während der Langzeitbehandlung werden etwa 5 % der Patienten unempfindlich gegenüber immer höheren Dosen infolge Toleranz oder eines Problems bei der Arzneimittelabgabe (siehe Abschnitt 4.4). Diese sog. „Toleranz“ kann durch eine schrittweise Reduktion der Lioresal intrathekal Dosis über einen Zeitraum von 2 bis 4 Wochen und die Umstellung auf alternative Methoden zur Behandlung der Spastizität (z.B. intrathekale Verabreichung von konservierungsmittelfreiem Morphinsulfat) behandelt werden. Nach einigen Tagen spricht der Patient unter Umständen wieder auf Lioresal intrathekal an und die Behandlung soll dann mit der Initialdosis für die kontinuierliche Infusion wiederaufgenommen werden, Vorsicht ist angezeigt, wenn von Lioresal intrathekal auf Morphin und vice versa umgestellt wird (siehe Abschnitt 4.5) Regelmäßige Untersuchungen sind während der gesamten Behandlungsdauer notwendig, damit die Dosis und das Funktionieren des Infusionssystems überprüft und der Patient auf mögliche Nebenwirkungen des Arzneimittels oder Anzeichen einer Infektion untersucht werden kann.

Absetzen der Medikation

Außer in Notfällen infolge Überdosierung ist die Behandlung mit Lioresal intrathekal nur schrittweise mit ausschleichender Dosierung zu unterbrechen. Lioresal intrathekal darf nicht abrupt abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Hinweise für die Verabreichung

Speziell zur Anwendung mittels Infusionspumpe wurden die Lioresal-Ampullen zu 10 mg/5 ml und 10 mg/20 ml entwickelt.

Welche spezifische Konzentration zu verwenden ist, hängt von der Gesamttagessdosis sowie von der Abgabegeschwindigkeit der Pumpe ab. Bitte beachten Sie spezielle Empfehlungen im Handbuch des Herstellers.

Verabreichungsschema

Lioresal intrathekal wird meist in Form einer kontinuierlichen Infusion sofort nach der Implantation der Infusionspumpe verabreicht. Ist der Patient stabilisiert im Hinblick auf seine Tagesdosis und seinen funktionalen Status, so kann, falls die Pumpe es ermöglicht, mit einem etwas komplizierten Verabreichungsmodus begonnen werden, um die Spastizität zu unterschiedlichen Tageszeiten optimal unter Kontrolle zu bringen. Zum Beispiel ist bei Patienten, bei denen nachts verstärkt Spasmen auftreten, unter Umständen eine 20%ige Steigerung der Infusionsrate pro Stunde erforderlich. Veränderungen der Infusionsgeschwindigkeit sollen so programmiert werden, dass sie zwei Stunden bevor der klinische Effekt gewünscht wird, einsetzen.

Spezielle Patientengruppen

Einschränkung der Nierenfunktion

Es wurden keine Studien bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die eine Lioresal intrathekal Therapie erhielten, durchgeführt. Da Baclofen überwiegend unverändert über die Nieren ausgeschieden wird, soll es bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit besonderer Sorgfalt und Vorsicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Einschränkung der Leberfunktion

Es wurden keine Studien bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, die eine Lioresal intrathekal Therapie erhielten, durchgeführt. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen, da nach intrathekaler Anwendung von Lioresal die Metabolisierung von Baclofen über die Leber eine geringe Rolle spielt (siehe Abschnitt 5.2). Daher wird nicht erwartet, dass eine Einschränkung der Leberfunktion sich auf die systemische Exposition des Wirkstoffes auswirkt.

Pädiatrische Patienten

Bei Kindern und Jugendlichen zwischen 4 bis < 18 Jahren mit einer cerebralen oder spinalen Spastizität beträgt

die anfängliche Erhaltungsdosis zur Langzeitbehandlung mit kontinuierlicher Infusion von Lioresal intrathekal 25 – 200 Mikrogramm/Tag (Mittlere Tagesdosis: 100 Mikrogramm/Tag). Während des ersten Behandlungsjahres besteht die Tendenz, dass eine höhere Gesamtdosis notwendig wird und die Erhaltungsdosis dem individuellen klinischen Ansprechen entsprechend angepasst werden muss. Die Erfahrungen mit Dosierungen von mehr als 1.000 Mikrogramm/Tag sind begrenzt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lioresal intrathekal zur Behandlung einer schweren Spastizität cerebraler oder spinaler Genese bei Kindern unter 4 Jahren sind nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Im Rahmen klinischer Studien sind einige Patienten über 65 Jahre mit Lioresal intrathekal behandelt worden, ohne dass sie ein erhöhtes Risiko gegenüber jüngeren Patienten hatten. Probleme, die spezifisch für diese Altersgruppe sind, werden bei individuell eingestellten Dosierungen nicht erwartet (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zur intrathekalen Anwendung als Bolus-Testdosis (über Spinalkatheter oder Lumalpunktion) sowie zur chronischen Verabreichung über implantierbare Pumpen zur kontinuierlichen Abgabe von Lioresal intrathekal in den Liquorraum (EU zertifizierte Pumpen).

Die intrathekale Verabreichung von Lioresal über ein implantierbares Infusionssystem ist nur von Ärzten vorzunehmen, die über entsprechendes Wissen und Erfahrung verfügen. Die Pumpenhersteller geben spezielle Anweisungen für die Implantation, Programmierung und/oder das Nachfüllen der implantierbaren Pumpe, denen genau Folge zu leisten ist.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Baclofen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Therapieresistente Epilepsie.
- Das Arzneimittel darf nicht intravenös, intramuskulär, subkutan oder epidural verabreicht werden.

Die Vorsichtsmaßnahmen bei bestimmten Patientengruppen im Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ sind zu beachten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Medizinisches Umfeld

Das Infusionssystem sollte nicht implantiert werden, bevor die Reaktion des Patienten auf die intrathekale Bolusinjektion von Lioresal intrathekal und/oder die Dosisanpassung hinreichend feststeht. Auf Grund der mit der erstmaligen Verabreichung und Dosisanpassung von Lioresal intrathekal einhergehenden Risiken (generelle Dämpfung von ZNS-Funktionen, Herz-Kreislauf-Kollaps und/oder respiratorische Depression) müssen diese Schritte unter medizinischer Überwachung und in entsprechend eingerichteter Umgebung nach den in den Abschnitten über Dosierung, Art und Dauer der Anwendung beschriebenen Anweisungen durchgeführt werden. Zur sofortigen Durchführung von Reanimationsmaßnahmen im Falle lebensbedrohlicher Symptome einer schweren Überdosierung sollte die entsprechende Ausrüstung zur Verfügung stehen. Die behandelnden Ärzte müssen in der Durchführung chronischer intrathekaler Infusionen entsprechend ausgebildet sein.

Überwachung des Patienten

Nach chirurgischer Implantation der Pumpe und besonders während der Anfangsphase der Pumpentätigkeit sowie jedes Mal, wenn die Infusionsgeschwindigkeit der Pumpe und/oder die Baclofen-Konzentration im Reservoir verändert wird, ist der Patient sorgfältig zu überwachen, bis gewährleistet ist, dass seine Reaktion auf

die Infusion annehmbar und ausreichend stabil ist.

Der Patient, die behandelnden Ärzte und alle, die an der Betreuung des Patienten beteiligt sind, müssen unbedingt ausreichend über die Risiken dieser Behandlungsmethode informiert sein. Jeder, der an der Behandlung und Versorgung des Patienten beteiligt ist, muss über die Symptome einer Überdosierung, die in diesem Fall zu ergreifenden Maßnahmen sowie die richtige Pflege der Pumpe und der Implantationsstelle Bescheid wissen.

Testphase

Bei der Verabreichung der initialen Test-Dosen (Testphase) sind die respiratorischen und die 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 einer Atemdepression haben.

Vor der Testphase mit Lioresal intrathekal sollten die Patienten infektionsfrei sein, da eine systemische Infektion die Beurteilung der Reaktion des Patienten auf die intrathekale Bolusinjektion von Lioresal intrathekal beeinträchtigen kann.

Implantation der Pumpe

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 eine Fehlplatzierung des Katheters können ebenfalls zum plötzlichen Abbruch der Zufuhr von Lioresal intrathekal mit der entsprechenden Symptomatik führen (siehe Abschnitt 4.4).

Nachfüllen des Pumpenreservoirs

Das Nachfüllen des Pumpenreservoirs ist durch speziell ausgebildetes Personal nach den Anweisungen des Pumpenherstellers vorzunehmen. Die Abstände zwischen dem Nachfüllen sind sorgfältig zu berechnen, um eine vollständige Leerung des Reservoirs zu vermeiden, da dies erneut zu schwerer Spastizität oder möglicherweise lebensbedrohlichen Symptomen durch den Abbruch der Zufuhr von Lioresal intrathekal führen würde (siehe Abschnitt 4.4).

Das Nachfüllen sollte streng aseptisch durchgeführt werden, um eine Kontamination durch Mikroorganismen und schwere Infektionen zu vermeiden. Nach jedem Auffüllen und jeder Manipulation am Pumpenreservoir sollte eine der klinischen Situation entsprechende Beobachtungsphase folgen.

Äußerste Vorsicht ist angezeigt beim Füllen einer implantierten Pumpe, die eine Zugangsöffnung (Zugangsport) besitzt, über die ein direkter Zugang zum intrathekalen Katheter möglich ist. Eine durch die Zugangsöffnung direkt in den Katheter erfolgende Injektion kann zu einer lebensbedrohlichen Überdosierung führen.

Zusätzliche Hinweise zur Dosisanpassung

Um übermäßige Schwäche und einen Sturz des Patienten zu vermeiden, ist Lioresal intrathekal mit Vorsicht anzuwenden, wenn die Spastizität erforderlich ist, um die aufrechte Körperhaltung und das Gleichgewicht des Bewegungsapparates oder sonstige Funktionen beizubehalten.

Ein bestimmter Grad an Muskeltonus sowie gelegentliche Spasmen können zur Unterstützung der Kreislauffunktionen und möglicherweise zur Verhütung einer tiefen Venenthrombose wichtig sein.

Zur Vermeidung einer eventuellen Überdosierung oder von nachteiligen Arzneimittelreaktionen sollte unter strenger ärztlicher Kontrolle versucht werden, vorzugsweise noch vor Beginn der Infusion von Lioresal intrathekal eine gleichzeitige orale antispastische Medikation abzusetzen. Während der chronischen intrathekalen Behandlung mit Lioresal intrathekal sollte jedoch vermieden werden, gleichzeitig verwendete Antispastika plötzlich abzusetzen oder ihre Dosierung zu verringern.

Bei Patienten mit einer durch eine Kopfverletzung hervorgerufenen Spastizität wird empfohlen, solange nicht mit einer Lioresal intrathekal Erhaltungstherapie zu beginnen bis die Symptome der Spastizität stabil sind (das ist mindestens bis zu einem Jahr nach dem Unfall).

Spezielle Patientengruppen

Vorsichtsmaßnahmen bei Kindern

Bei Kindern muss ausreichend Körpermasse zur Implantation einer Pumpe für die Dauerinfusion vorhanden sein. Die Anwendung von Lioresal intrathekal bei pädiatrischen Patienten darf nur vom Facharzt, der über das notwendige Wissen und die Erfahrung verfügt, verordnet werden. Es gibt nur sehr begrenzte klinische Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Lioresal intrathekal für die Anwendung bei Kindern unter 4 Jahren.

Vorsichtsmaßnahmen bei speziellen Patientengruppen

Bei Patienten mit **anormaler Liquorzirkulation** kann die Ausbreitung des Arzneimittels und folglich die Verteilung der antispastischen Wirksamkeit unzureichend sein.

Patienten mit psychotischen Zuständen, Schizophrenie, Verwirrtheitszuständen oder

Parkinson-Krankheit sind mit Vorsicht und unter strenger ärztlicher Kontrolle mit Lioresal intrathekal zu behandeln, da unter oraler Therapie mit Lioresal Exazerbationen dieser Krankheitszustände beobachtet wurden.

Zusammen mit der Lioresal-Therapie ist eine engmaschige Überwachung der Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für Suizid durchzuführen. Patienten (sowie deren Betreuungspersonen) sind auf die Notwendigkeit zur Überwachung hinsichtlich einer klinischen Verschlechterung, suizidalem Verhalten bzw. Gedanken oder ungewöhnliche Veränderungen des Verhaltens aufmerksam zu machen und anzuweisen, unverzüglich ärztliche Hilfe einzuholen, wenn diese Symptome auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Besondere Vorsicht ist bei **Epileptikern** angezeigt, da gelegentlich über Anfälle bei Überdosierung oder beim Absetzen von Lioresal intrathekal sowie bei Patienten unter therapeutischen Dosen von Lioresal intrathekal berichtet wurde.

Lioresal intrathekal ist bei Patienten mit einer **Dysreflexie im autonomen Nervensystem** in der Anamnese mit Vorsicht anzuwenden. Nozizeptive Stimuli oder ein abruptes Absetzen von Lioresal intrathekal können eine Episode mit gestörten vegetativen Reflexen hervorrufen.

Lioresal ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit **zerebrovaskulärer oder respiratorischer Insuffizienz**, da Baclofen eine Exazerbation dieser Zustände bewirken kann.

Eine Wirkung von Lioresal intrathekal auf andere, **nicht mit dem ZNS zusammenhängende Grundkrankheiten** ist unwahrscheinlich, da die systemische Verfügbarkeit des Arzneimittels nach intrathekaler Verabreichung wesentlich geringer als nach oraler Verabreichung ist.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Magengeschwüren in der Vorgeschichte und aufgrund von Beobachtungen nach oraler Lioresal-Therapie bei Patienten mit vorbestehender Sphinkterhypertonie und Nierenfunktionsstörung.

Einschränkung der Nierenfunktion

Nach Verabreichung von Lioresal **oral** wurden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion schwerwiegende neurologische Folgen beobachtet. Daher sollte Lioresal intrathekal bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Ältere Patienten über 65 Jahre

Bei älteren Patienten kann es in der Dosisanpassungsphase mit **oral** verabreichtem Lioresal eher zu Nebenwirkungen kommen und möglicherweise gilt dies auch für Lioresal intrathekal.

Absetzerscheinungen (einschließlich Katheter-assozierter oder bedingt durch Gerätefehler)

Ein abruptes Absetzen von Lioresal intrathekal, unabhängig von der Ursache, gekennzeichnet durch erhöhte Spastizität, Pruritus, Parästhesien und Hypotonie, führt zu Folgeerscheinungen einschließlich eines hyperaktiven Status mit schnellen, unkontrollierten Spasmen, Hyperthermie, Tachycardie und Symptomen entsprechend einem Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS), wie z.B. veränderter Geisteszustand und Muskelstarre; in seltenen Fällen fortschreitend bis zu Krampfanfällen/ Status epilepticus, Rhabdomyolyse, Koagulopathie, multiplem Organversagen und Tod. Für alle Patienten, die mit intrathekalem Baclofen behandelt werden, besteht das Risiko einer Unterbrechung der Medikation.

Einige klinische Charakteristika im Zusammenhang mit dem Absetzen von intrathekalem Baclofen können einer autonomen Dysreflexie, Infektion (Sepsis), malignen Hyperthermie, einem neuroleptisch malignen Syndrom oder anderen Zuständen in Verbindung mit einem hypermetabolischen Status oder einer ausgedehnten Rhabdomyolyse gleichen.

Patienten und betreuende Personen sollten über die Wichtigkeit des Einhaltens der Arzttermine zur Wiederbefüllung und über die Anzeichen und Symptome des Absetzens von Baclofen, im Speziellen die frühen Anzeichen des Entzugssyndroms (z. B. Priapismus), informiert sein.

In den meisten Fällen treten die Entzugssymptome innerhalb von Stunden bis zu wenigen Tagen nach der Unterbrechung der Baclofen-Behandlung auf. Häufige Gründe für die plötzliche Unterbrechung der intrathekalen Baclofen-Therapie sind Fehlfunktion des Katheters (besonders eine Unterbrechung der Verbindung), eine geringe Füllmenge des Pumpenreservoirs sowie ein Gerätefehler. Ein Gerätefehler kann die Wirkstoffabgabe verändern, was in der Folge zu Absetsymptomen einschließlich zum Tod, wie berichtet wurde, führen kann. Zur Vorbeugung einer abrupten Unterbrechung der Zufuhr von intrathekalem Lioresal ist eine sorgfältige Programmierung und Monitorierung des Infusionssystems, der Planung und des Verfahrens der Wiederbefüllung sowie der Pumpenalarme erforderlich.

Die Anweisungen des Pumpenherstellers zur Implantation und/oder zum Wiederbefüllen der implantierbaren Pumpe sind unbedingt zu beachten.

Für die Behandlung des Lioresal intrathekal Entzugs wird die Wiederaufnahme der intrathekalen Anwendung von Lioresal in der gleichen oder annähernd gleichen Dosierung wie vor der Therapieunterbrechung empfohlen. Wenn jedoch die Wiederaufnahme der intrathekalen Anwendung von Baclofen verzögert erfolgt, kann eine Behandlung mit GABA-Agonisten wie oralem oder enteralem Lioresal oder oralen, enteralen oder intravenösen Benzodiazepinen potenziell tödliche Folgeerscheinungen verhindern. Allerdings besteht keine Gewähr, dass die alleinige Gabe von oralem bzw. enteralem Baclofen das Fortschreiten des Entzugs von intrathekalem Baclofen verhindern kann.

Entzündungen an der Spitze des implantierten Katheters

Es wurden Fälle von Entzündungen an der Spitze des implantierten Katheters, die zu schwerwiegenden neurologischen Beeinträchtigungen führen kann, berichtet. Die häufigsten Symptome, die mit Entzündungen verbunden sind, sind:

- 1) verminderte therapeutische Wirksamkeit (Verschlechterung der Spastizität, Wiederauftreten der Spastizität, wenn sie vorher gut kontrolliert werden konnte, Entzugssymptome, schlechtes Ansprechen bei steigender Anzahl der Dosen oder häufige oder starke Erhöhung der Dosierung),
- 2) Schmerz,
- 3) neurologisches Defizit/Dysfunktion. Ärzte müssen Patienten, die eine intraspinale Therapie erhalten, sorgfältig auf neue neurologische Anzeichen oder Symptome hin überwachen, besonders, wenn von Apotheken hergestellte Arzneimittel oder Beimischungen appliziert werden, die Opiate enthalten. Bei Patienten, die neue neurologische Anzeichen oder Symptome zeigen, die auf eine Entzündung hindeuten, ist eine neurochirurgische Konsultation in Betracht zu ziehen, da viele Entzündungssymptome den Symptomen, die Patienten mit schwerer Spastizität krankheitsbedingt entwickeln, nicht unähnlich sind. In einigen Fällen kann ein bildgebendes Untersuchungsverfahren geeignet sein, um die Diagnose einer Entzündung zu bestätigen oder auszuschließen.

Skoliose

Der Beginn einer Skoliose oder die Verschlechterung einer vorbestehenden Skoliose wurde für Patienten berichtet, die mit Lioresal intrathekal behandelt werden. Anzeichen einer Skoliose sollten während der Behandlung mit Lioresal intrathekal beobachtet werden.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Lioresal Intrathekal 0,05 mg/1 ml und Lioresal intrathekal 10 mg/5 ml enthalten Natrium, aber weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) in 1 ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Wenn Lioresal Intrathekal 0,05 mg/1 ml oder **Lioresal intrathekal 10 mg/5 ml** mit einer Natriumchloridlösung verdünnt werden muss, dann wäre die erhaltene Natriumdosis höher.

Lioresal intrathekal 10 mg/20 ml - Ampulle

Jede Ampulle Lioresal intrathekal 10 mg/20 ml enthält 70,81 mg Natrium.

Dieses Arzneimittel enthält 70,81 mg Natrium pro Dosis, was 3,5 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Aufnahme von 2 g Natrium für einen Erwachsenen entspricht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es gibt nur wenig Erfahrung mit der Anwendung von Lioresal intrathekal in Kombination mit systemischen Arzneimitteln, um spezifische Arzneimittelinteraktionen vorherzusagen. Obwohl die geringe systemische Baclofen Exposition nach intrathekaler Anwendung darauf hindeutet, dass das Potenzial für pharmakokinetische Wechselwirkungen dadurch herabgesetzt sein könnte (siehe Abschnitt 5.2).

Mögliche Wechselwirkungen, für die die gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen wird

Levodopa/DCC-Inhibitor

Die gleichzeitige Anwendung von **oralem** Lioresal und Levodopa/DCC-Inhibitor erhöht das Risiko von Nebenwirkungen wie visuelle Halluzinationen, Verwirrtheitszustände, Kopfschmerzen und Übelkeit. Eine Verschlechterung der Parkinsonsymptome wurde ebenfalls beobachtet. Deshalb ist Lioresal intrathekal mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, die Levodopa/DCC-Inhibitor erhalten.

Beobachtete Wechselwirkungen, die berücksichtigt werden müssen

Anästhetika

Die gleichzeitige Anwendung von Baclofen intrathekal und generellen Anästhetika (z.B. Fentanyl, Propofol) kann das Risiko von Herzrhythmusstörungen und Krampfanfällen erhöhen. Daher sollten Anästhetika bei Patienten, die Lioresal intrathekal erhalten, mit Vorsicht eingesetzt werden.

Mögliche Wechselwirkungen, die zu beachten sind

Morphin

Die kombinierte Verabreichung von Morphin und Lioresal intrathekal führte in einem Fall zu Hypotonie. Es ist nicht auszuschließen, dass eine solche Kombination auch zu Dyspnoe oder anderen ZNS-Symptomen führen kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Lioresal intrathekal mit anderen intrathekal verabreichten Arzneimitteln wurde bisher nicht untersucht, so dass über die Sicherheit einer solchen Kombination keine Informationen vorliegen.

Alkohol und andere das ZNS beeinflussende Substanzen

Die ZNS-dämpfenden Wirkungen von Alkohol und anderen ZNS-wirksamen Substanzen (z.B. Analgetika, Neuroleptika, Barbiturate, Benzodiazepine, Anxiolytika) können die Wirkung von Lioresal intrathekal verstärken.

Trizyklische Antidepressiva

Bei gleichzeitiger **oraler** Behandlung mit Lioresal können trizyklische Antidepressiva den Effekt von Lioresal potenzieren und dadurch eine erhebliche Muskelhypotonie hervorrufen. Vorsicht bei Verwendung von Lioresal intrathekal in dieser Kombination ist angezeigt.

Antihypertensiva und andere Arzneimittel, die eine blutdrucksenkende Wirkung haben.

Da die gleichzeitige Behandlung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln wahrscheinlich zu einem verstärkten

Blutdruckabfall führt, sollte die Dosierung der Begleitmedikation entsprechend angepasst werden

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur wenige Erfahrungen über die Anwendung von Lioresal intrathekal bei schwangeren Frauen vor.

Nach intrathekaler Anwendung von Lioresal können im mütterlichen Plasma (siehe Abschnitt 5.3) geringe Mengen von Baclofen nachgewiesen werden. Tierdaten zeigen, dass Baclofen die Plazentaschranke passiert. Deshalb ist Lioresal intrathekal während der Schwangerschaft nicht anzuwenden, es sei denn, die zu erwartenden Vorteile für die Mutter überwiegen die möglichen Risiken für den Fötus.

Stillzeit

Nach **oraler** Verabreichung von therapeutischen Lioresal Dosen tritt Baclofen in die Muttermilch über, jedoch in so geringen Mengen, dass beim Säugling wahrscheinlich keine Nebenwirkungen auftreten.

Nach intrathekaler Anwendung von Lioresal können im mütterlichen Plasma (siehe Abschnitt 5.3) geringe Mengen von Baclofen nachgewiesen werden. Daher wird nicht erwartet, dass Baclofen während der Therapie mit Lioresal intrathekal in der Muttermilch nachgewiesen werden kann. Es gibt somit keine besonderen Empfehlungen.

Fertilität

In Tierstudien wurde gezeigt, dass es unwahrscheinlich ist, dass intrathekal angewandtes Baclofen unter klinisch-relevanten Bedingungen die Fertilität beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurde bei einigen Patienten, welche mit Lioresal intrathekal therapiert wurden, von ZNS dämpfenden Wirkungen wie Schläfrigkeit berichtet. Andere aufgeführte Nebenwirkungen sind Ataxie, Halluzinationen, Diplopie und Absetzsymptome. Das Reaktionsvermögen der Patienten kann durch Lioresal in erheblicher Weise beeinträchtigt werden. Bei der Lenkung eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen ist daher besondere Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Einige der nachfolgend angeführten Nebenwirkungen wurden bei Patienten mit Spastizität spinaler Genese berichtet, können aber auch bei Patienten mit Spastizität cerebraler Genese auftreten. Nebenwirkungen, die in einer Patientengruppe häufiger auftreten, sind nachfolgend angeführt.

Bei individueller, dem jeweiligen Fall sorgfältig angepasster Dosierung wird Lioresal intrathekal im Allgemeinen gut vertragen.

Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Häufigkeit aufgeführt, beginnend mit den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Darüber hinaus wird die jeweilige Häufigkeitskategorie für jede unerwünschte Arzneimittelwirkung anhand der folgenden Konventionen definiert: 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).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen, die im Rahmen klinischer Studien auftraten

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen aus klinischischen Studien	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
gelegentlich	Dehydrierung

Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Angst/Unruhe, Depression, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit/Desorientierung,
gelegentlich	suizidale Absichten und Suizidversuch (siehe Abschnitt 4.4), Halluzinationen, paranoide Reaktionen, Euphorie,
Erkrankungen des Nervensystems	
sehr häufig	Schläfrigkeit/Somnolenz, Kopfschmerzen
häufig	Sedierung, Schwindel/Benommenheit, Krampfanfälle, Parästhesien, undeutliches Sprechen, Lethargie
gelegentlich	Hypothermie, Nystagmus, Dysphagie, Ataxie, eingeschränktes Gedächtnis, Krampfanfälle und Kopfschmerzen treten bei Patienten mit Spastizität cerebraler Genese häufiger auf als bei Patienten mit Spastizität spinaler Genese.
Augenerkrankungen	
häufig	Akkomodationsstörungen / verschwommenes Sehen/Diplopie
Herzerkrankungen	
gelegentlich	Bradykardie
Gefäßerkrankungen	
häufig	Hypotonie
gelegentlich	Hypertonie, tiefe Venenthrombose, Hautrötung, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
häufig	Atemdepression, Pneumonie, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	
häufig	Übelkeit/Erbrechen, Verstopfung, Mundtrockenheit, Diarrhoe, verminderter Appetit, vermehrter Speichelfluss
gelegentlich	Darmverschluss, Geschmacksstörungen Übelkeit und Erbrechen treten bei Patienten mit Spastizität cerebraler Genese häufiger auf als bei Patienten mit Spastizität spinaler Genese
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
häufig	Urtikaria/Juckreiz, Gesichtsödem und/oder peripherie Ödeme
gelegentlich	Alopezie, Hyperhidrose
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- Knochenerkrankungen	
Sehr häufig	Muskelhypotonie
häufig	Erhöhte Muskelanspannung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
häufig	Harninkontinenz, Harnverhalten Harnverhalten tritt bei Patienten mit Spastizität cerebraler

	Genese häufiger auf als bei Patienten mit Spastizität spinaler Genese.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
häufig	<p>sexuelle Störungen</p> <p>Bei ca. 5 % der Multiple-Sklerose-Patienten, welche bis zu einem Jahr lang mit oralem Lioresal behandelt worden waren, wurden mittels Palpation Ovarialzysten festgestellt. In den meisten Fällen verschwinden diese Zysten spontan während der weiteren Einnahme des Arzneimittels. Es ist bekannt, dass Ovarialzysten spontan bei einem bestimmten Prozentsatz der weiblichen Bevölkerung auftreten.</p>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
häufig	Asthenie, Schmerzen, Fieber/Kältegefühl
selten	Lebensbedrohliche Entzugs-Symptome bedingt durch Unterbrechung der Arzneimittelzufuhr (siehe Abschnitt 4.4)

Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen und Literaturfälle

Weil die folgenden Nebenwirkungen für Lioresal intrathekal nach der Markteinführung als Spontanberichte erfasst wurden bzw. als Literaturfälle, sind diese mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) aufgeführt.

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt: Dysphorie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt: Bradypnoe

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Nicht bekannt: Skoliose (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Nicht bekannt: Erektil Dysfunktion

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen.

Nebenwirkungen die mit dem Infusionssystem in Zusammenhang stehen

Es wurden Nebenwirkungen, die mit dem Infusionssystem in Zusammenhang stehen (z. B. Entzündungen an der Spitze des Katheters, Dislozierung des Katheters mit möglichen Komplikationen, Infektion an der Implantationsstelle, Meningitis, Überdosierung durch falsche Handhabung des Geräts) berichtet, wobei in einigen Fällen ein ursächlicher Zusammenhang mit Baclofen nicht ausgeschlossen werden kann. Ein Gerätefehler kann die Wirkstoffabgabe verändern, was in der Folge zu Absetzsymptomen einschließlich zum Tod, wie berichtet wurde, führen 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 das nationale Meldesystem anzugeben.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at>

4.9 Überdosierung

Auf Symptome einer Überdosierung ist während der gesamten Behandlung zu achten, besonders aber während der Testphase und der Dosisanpassungsphase sowie bei erneuter Anwendung von Lioresal intrathekal nach einer Unterbrechung der Behandlung.

Anzeichen für eine Überdosierung können plötzlich oder allmählich auftreten.

Symptome der Überdosierung: Ausgeprägte Muskelhypotonie, Schläfrigkeit, Benommenheit, Schwindel, Sedierung, Krampfanfälle, Bewusstseinstrübung, Hypothermie, Hypersalivation, Übelkeit und Erbrechen, Tachycardia und Tinnitus.

Atemdepression, Apnoe und Koma sind Symptome einer starken Überdosierung.

Eine starke 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 Lioresal oder eine Funktionsstörung der Pumpe.

Therapie:

Ein spezifisches Antidot zur Behandlung der Überdosierung von Lioresal intrathekal ist nicht bekannt. Im Allgemeinen sollten folgende Maßnahmen durchgeführt werden:

1. Möglichst rasche Entfernung der restlichen Baclofen-Lösung aus der Pumpe.
2. Patienten mit Atemdepression sollten notfalls so lange intubiert werden, bis das Arzneimittel entfernt ist.
3. Falls eine Lumbalpunktion nicht kontraindiziert ist, sollte man zur Verringerung der Baclofenkonzentration im Liquor in der Anfangsphase der Intoxikation eine Entnahme von 30 bis 40 ml Liquor erwägen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskelrelaxanzien, zentral wirkende Mittel; andere zentral wirkende Mittel; Baclofen ATC Code: M03BX01

Baclofen, die Wirksubstanz von Lioresal, ist ein Derivat der Gamma-Aminobuttersäure (GABA). Lioresal ist ein hochwirksames Antispastikum mit spinalem Angriffspunkt. Sein Wirkungsmechanismus und seine pharmakologischen Eigenschaften unterscheiden sich von allen anderen Antispastika.

Wirkmechanismus

Baclofen dämpft die mono- und polysynaptische Reflex-Übertragung über eine Stimulierung der GABA_B-Rezeptoren und diese Stimulation hemmt andererseits die Freisetzung der exzitatorisch wirkenden Aminosäuren Glutamat und Aspartat.

Bei neurologischen Erkrankungen, die mit Spastizität der Skelettmuskulatur (z. B. Tetanus) einhergehen, werden nicht nur reflektorische Muskelkontraktionen günstig beeinflusst, sondern überdies auch schmerzhafte Spasmen, Automatismen, Hyperreflexie, Trismus und Kloni deutlich vermindert. Lioresal fördert die Beweglichkeit des Patienten und befähigt ihn eher zur Selbsthilfe, ferner erleichtert es eine passive und aktive Physiotherapie.

Baclofen hat eine antinozizeptive Wirkung. Die neuromuskuläre Erregungsübertragung wird durch Baclofen nicht beeinflusst.

Daraus resultierende wesentliche Vorteile sind verbesserte Gehfähigkeit, Vorbeugung und Heilung von Dekubitalulkus, sowie besserter Schlaf auf Grund der Beseitigung schmerzhafter Muskelpasmen. Außerdem kommt es zu einer Verbesserung der Blasen- und Sphinkterfunktion und zu einer Erleichterung der Katheterisierung, wodurch sich die Lebensqualität des Patienten beträchtlich verbessert.

Baclofen zeigte allgemeine ZNS-dämpfende Eigenschaften mit Sedierung, Somnolenz sowie respiratorische und kardiovaskuläre Dämpfung.

Es wurde auch eine dosisabhängige Hemmung der erektilen Funktion beim Mann durch die Stimulation des GABA_B Rezeptors festgestellt.

Lioresal intrathekal kann als Alternative zu destruktiven neurochirurgischen Eingriffen betrachtet werden.

Wird Baclofen direkt in den Intrathekalraum verabreicht, kann eine effektive Behandlung von Spastizität mit 100-fach niedrigeren Dosen als bei oraler Verabreichung durchgeführt werden.

Intrathekale Bolusinjektion

Das Einsetzen der Wirkung liegt im Allgemeinen zwischen 1/2 und 1 Stunde nach Verabreichung einer einmaligen intrathekalen Dosis. Die höchste spasmolytische Wirkung tritt ungefähr 4 Stunden nach Verabreichung ein für eine Dauer von 4 bis 8 Stunden. Einsetzen, Peak-Respons und Wirkungsdauer sind individuell unterschiedlich und hängen von der Dosis, der Schwere der Symptome sowie der Art und Geschwindigkeit der Verabreichung ab.

Kontinuierliche Infusion

Die antispastische Wirkung Baclofens tritt 6 bis 8 Stunden nach Beginn der kontinuierlichen Infusion ein. Die größte Wirksamkeit wird zwischen 24 und 48 Stunden beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die folgenden kinetischen Daten sind unter Berücksichtigung des Umstandes zu interpretieren, dass die intrathekale Verabreichung in Verbindung mit einer langsamen Liquorzirkulation erfolgt.

Durch die langsame Zirkulation des Liquors und durch den Baclofengradienten vom lumbar zum zisternalen Liquor sollten die beobachteten und unten beschriebenen pharmakokinetischen Parameter unter Berücksichtigung hoher inter- und intraindividueller Unterschiede interpretiert werden.

Resorption

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

Verteilung

Nach einer einzelnen intrathekalen Bolusinjektion/Kurzzeitinfusion liegt das aus den Liquorkonzentrationen errechnete Verteilungsvolumen zwischen 22 und 157 ml. Mit der kontinuierlichen intrathekalen Infusion von Tagesdosen zwischen 50 und 1200 µg werden Steady-state-Konzentrationen von Baclofen im Liquor des Lumbalgemeinschafts von 130 bis 1240 ng/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 ng/ml.

Elimination

Die Liquor-Eliminationshalbwertszeit nach Verabreichung einer einzelnen intrathekalen Bolusinjektion/Kurzzeitinfusion von 50 bis 135 µg Baclofen liegt zwischen 1 und 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 lumbalen 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 Lumbalganglion und dem Liquor in der Cisterna cerebellomedullaris von 1,8:1 bis 8,7:1 (im Mittel 4:1). Das ist klinisch insofern von Bedeutung, als die Spastizität der unteren Extremitäten ohne starken Effekt auf die oberen Extremitäten wirksam behandelt werden kann; zudem treten auf Grund der geringeren Wirkung auf die Hirnzentren weniger ZNS-Wirkungen auf.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Für ältere Patienten gibt es nach Anwendung von Lioresal intrathekal keine pharmakokinetischen Daten. Nach Verabreichung einer Einzeldosis der oralen Formulierung, deuten die Daten darauf hin, dass Baclofen bei älteren Patienten langsamer eliminiert wird, als bei jungen Erwachsenen, aber die systemische Exposition vergleichbar ist. Jedoch legt die Extrapolation dieser Ergebnisse auf die Therapie mit Mehrfachdosen nahe, dass es zwischen jungen Erwachsenen und älteren Patienten keinen signifikanten Unterschied in der Pharmakokinetik gibt.

Kinder und Jugendliche

Bei pädiatrischen Patienten, liegen die jeweiligen Plasmakonzentrationen bei oder unter 10 ng/ml.

Einschränkung der Leberfunktion

Für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion gibt es nach Anwendung von Lioresal intrathekal keine pharmakokinetischen Daten. Jedoch spielt die Leber keine wesentliche Rolle für die Disposition von Baclofen und es ist daher unwahrscheinlich, dass die Pharmakokinetik bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion signifikant verändert wird.

Einschränkung der Nierenfunktion

Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gibt es nach Anwendung von Lioresal intrathekal keine pharmakokinetischen Daten. Obwohl Baclofen weitgehend unverändert über die Nieren ausgeschieden wird, kann nicht ausgeschlossen werden, dass es bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu einer Akkumulation des unveränderten Wirkstoffs kommt.

Klinische Studien

Es sind keine neueren klinischen Daten vorhanden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Lokale Verträglichkeit

Subakute und subchronische Studien mit kontinuierlich intrathekal verabreichtem Baclofen bei Ratten und Hunden zeigten keine Anzeichen von lokalen Irritationen oder Entzündungen bei histologischer Untersuchung. Präklinische Untersuchungen im Tiermodell haben gezeigt, dass die Bildung von Entzündungen direkt in Zusammenhang steht mit hohen Dosen und/oder Konzentrationen von intrathekalen Opiaten. Wenn Baclofen intrathekal alleine angewendet wird, kommt es nicht zu Entzündungen.

Mutagenität und Karzinogentät

Baclofen zeigt kein mutagenes und genotoxisches Potenzial in Bakterien, Säugerzellen, Hefe und Chinese Hamster Zellen. Offensichtlich besitzt Baclofen kein mutagene Wirkung.

Eine 2-Jahre dauernde Studie an Ratten (**orale** Verabreichung bis zu 100 mg/kg Körpergewicht/Tag) zeigte, dass Baclofen nicht kanzerogen ist. In derselben Studie konnte ein dosisabhängiger Anstieg des Auftretens von Ovarzysten und ein weniger deutlicher Anstieg an vergrößerten und/oder hämorrhagischen Nebennieren beobachtet werden.

Toxizität bei wiederholter Gabe

Die wiederholte intrathekale Anwendung von Baclofen war bei Ratten und Hunden nicht mit der Bildung von Entzündungen verbunden. Bei beiden Spezies traten keine Veränderungen des Rückenmarks und des angrenzenden Gewebes auf. Es gab bei beiden Spezies keine Anzeichen einer Reizung oder Entzündung des Knochenmarks und des umgebenden Gewebes.

Reproduktionstoxizität

Basierend auf oralen Studien an Ratten und Kaninchen ist es unwahrscheinlich, dass Baclofen intrathekal die Fertilität oder die pränatale bzw. die postnatale Entwicklung beeinträchtigt. Baclofen ist bei Mäusen, Ratten und Kaninchen bei mindestens dem 125-fachen der maximalen intrathekalen Dosis (mg/kg) nicht teratogen. Für **oral** verabreichtes Baclofen wurde mit etwa dem 500-fachen der maximalen intrathekalen Dosis (mg/kg) gezeigt, dass es die Häufigkeit von Omphalozenen (Ventralhernie) bei Rattenköten erhöht. Für **oral** verabreichtes Baclofen, wurde gezeigt, dass es bei Dosen, die bei Ratten und Kaninchen auch zu einer maternalen Toxizität führt, verzögertes fötales Wachstum (Ossifikation der Knochen) verursacht. Hohe intraperitoneale Dosen von Baclofen verursachen bei Rattenköten eine Erweiterung des Wirbelbogenwinkels.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

In der Regel sollte das in den Ampullen zur intrathekalen Verabreichung enthaltene Lioresal nicht mit anderen Infusions- oder Injektionslösungen vermischt werden.

Dextrose 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

3 Jahre

Nur für einmalige Entnahme. Restmengen sind zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lioresal intrathekal 0,05 mg/1 ml - Ampulle
5 farblose Glasampullen (Typ I) zu 1 ml

Lioresal intrathekal 10 mg/5 ml - Ampulle
1 farblose Glasampulle (Typ I) zu 5 ml

Lioresal intrathekal 10 mg/20 ml - Ampulle
1 farblose Glasampulle (Typ I) zu 20 ml

6.6 Besondere Hinweise für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

Lioresal intrathekal ist für die intrathekale Verabreichung und kontinuierliche intrathekale Infusion, wie in den entsprechenden Abgabespezifikationen des Infusionssystems angegeben, bestimmt.

Jede Ampulle ist nur für eine einmalige Entnahme bestimmt. Jede nichtverwendete Dosis ist zu verwerfen.
Nicht einfrieren. Nicht hitzesterilisieren.

Stabilität

Bei Parenteralia sollte vor der Verabreichung auf Teilchen und Verfärbung geachtet werden, wann immer Lösung und Behältnis es erlauben.

Abgabespezifikationen

Die spezifische Konzentration hängt von der erforderlichen Gesamttagesdosis und der Abgaberate der Pumpe ab. Spezifische Empfehlungen der Gebrauchsanweisung sind zu beachten.

Verdünnung

Für Patienten, die andere Konzentrationen als 50 Mikrogramm/ml, 500 Mikrogramm/ml oder 2000 Mikrogramm/ml benötigen, muss Lioresal intrathekal unter aseptischen Bedingungen mit steriler Konservierungsmittel-freier Kochsalzlösung zur Injektion verdünnt werden.

Infusionssysteme

Verschiedene Systeme können für die intrathekale Langzeit-Verabreichung von Lioresal verwendet werden. Es gibt verschiedene programmierbare Infusionsysteme mit nachfüllbarem Reservoir, welche nach allgemeiner oder lokalen Anästhesie subcutan üblicherweise über die Bauchdecke implantiert werden. Diese Geräte sind mit einem intrathekalen Katheter, der subcutan in der Subarachnoidalraum führt verbunden. Detaillierte Informationen zu den Pumpssystemen sind beim Hersteller verfügbar.

Vor Verwendung programmierbarer Pumpssysteme muss sichergestellt werden, dass die technische Spezifikation einschließlich chemischer Stabilität von Baclofen im Reservoir den Anforderungen für die intrathekale Anwendung von Lioresal entspricht.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Pharma GmbH, Wien

8. ZULASSUNGNUMMERN

Z.Nr.: 1-21127 Lioresal intrathekal 0,05 mg/1 ml - Ampulle

Z.Nr.: 1-21123 Lioresal intrathekal 10 mg/5 ml - Ampulle

Z.Nr.: 1-21126 Lioresal intrathekal 10 mg/20 ml - Ampulle

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05.09.1995
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23.09.2014

10. STAND DER INFORMATION

08/2024

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig