

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lioresal® Intrathecal 10 mg/20 ml Infusionslösung
Lioresal® Intrathecal 10 mg/5 ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lioresal Intrathecal 10 mg/20 ml Infusionslösung:

1 ml Infusionslösung enthält 0,5 mg Baclofen.
1 Ampulle mit 20 ml Infusionslösung enthält 10 mg Baclofen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 Ampulle mit 20 ml Infusionslösung enthält 70,8 mg Natrium.

Lioresal Intrathecal 10 mg/5 ml Infusionslösung:

1 ml Infusionslösung enthält 2,0 mg Baclofen.
1 Ampulle mit 5 ml Infusionslösung enthält 10 mg Baclofen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lioresal Intrathecal 10 mg/20 ml Infusionslösung:

Infusionslösung
Klare, farblose Infusionslösung mit einem pH-Wert von 5,5 bis 7,0 und einer Osmolarität von 270 bis 300 mOsm/kg.

Lioresal Intrathecal 10 mg/5 ml Infusionslösung:

Infusionslösung
Klare, farblose Infusionslösung mit einem pH-Wert von 5,5 bis 7,0 und einer Osmolarität von 285 bis 315 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Zur Behandlung schwerer, chronischer Spastizität bei Multipler Sklerose, nach Verletzungen des Rückenmarks oder zerebraler Genese, die mit einer medikamentösen Standardtherapie nicht erfolgreich behandelt werden kann.

Kinder und Jugendliche (4 bis < 18 Jahre)

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Lioresal Intrathecal wird als Bolusinjektion (über Spinalkatheter oder Lumbalpunktion) während einer anfänglichen Testphase sowie für die Langzeitbehandlung mittels implantierbarer Pumpen, die für die kontinuierliche intrathekale Infusion von Lioresal Intrathecal geeignet sind (EU-zertifizierte Pum-

pen), angewendet. Um das optimale Dosierungsschema festzulegen, ist es erforderlich, dass jeder Patient vor der Dauerbehandlung während einer anfänglichen Testphase eine intrathekale Bolusinjektion erhält, gefolgt von einer sehr vorsichtigen individuellen Dosisanpassung.

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

Um das optimale Dosierungsschema von Lioresal Intrathecal festzulegen, erhält jeder Patient vor der Dauerbehandlung während einer anfänglichen Testphase über einen intrathekalen Katheter oder eine Lumbalpunktion eine Bolusinjektion mit 0,05 mg/ml Lioresal Intrathecal, gefolgt von einer sehr vorsichtigen individuellen Dosisanpassung. Die großen Unterschiede zwischen den Patienten in der therapeutisch wirksamen Dosierung machen dieses Vorgehen erforderlich. Im Rahmen der Langzeitbehandlung kann Baclofen dem Liquor mittels einer implantierbaren Pumpe zur kontinuierlichen Abgabe von Lioresal Intrathecal 10 mg/20 ml oder Lioresal Intrathecal 10 mg/5 ml zugeführt werden.

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

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

Die in der Ampulle enthaltene Lösung ist stabil, isotonisch, pyrogen- und antioxidansfrei und hat einen pH-Wert von 5,5 bis 7,0. Jede Ampulle ist nur zum einmaligen Gebrauch vorgesehen.

Implantationsphase/Dosisanpassungsphasen (unter stationären Bedingungen)

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

Die anfängliche Gesamttagesdosis von Lioresal Intrathecal berechnet sich wie folgt: Bei einer Wirkdauer der Testdosis von mehr als 12 Stunden wird diese als anfängliche Tagesdosis verabreicht. Hält die Wirkung der Testdosis weniger als 12 Stunden an, so wird die Dosis verdoppelt und als anfängliche Tagesdosis verabreicht. Während der

ersten 24 Stunden sollte die Dosis nicht erhöht werden.

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

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

Dauerbehandlungsphase

Das klinische Ziel ist es, einen möglichst normalen Muskeltonus beizubehalten und die Häufigkeit und den Schweregrad der Spastik zu minimieren, ohne dass unzumutbare Nebenwirkungen auftreten. Da der therapeutische Effekt im Verlauf der Behandlung nachlassen bzw. der Schweregrad der Spastik sich ändern kann, muss zumeist während der Langzeittherapie unter stationären Bedingungen eine Dosisanpassung vorgenommen werden.

Es sollte die niedrigste Dosis angewendet werden, bei der sich ein angemessenes Ansprechen zeigt. Gelegentlich ist eine gewisse verbleibende Spastizität erforderlich, um das Gefühl einer Paralyse beim Patienten zu vermeiden. Auch zur Unterstützung der Kreislauffunktion und möglicherweise zur Verhütung einer tiefen Venenthrombose können ein gewisser Muskeltonus sowie gelegentliche Spasmen notwendig sein.

Auch hier kann die Tagesdosis bei Patienten mit spinaler Spastik um 10–30%, bei Patienten mit zerebraler Spastik um 5–20% (Obergrenze) durch Veränderung der Abgabegeschwindigkeit der Pumpe bzw. durch Änderung der Konzentration von Baclofen im Reservoir erhöht werden. Umgekehrt kann bei Auftreten von Nebenwirkungen die Tagesdosis um 10–20% reduziert werden.

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

Die Erhaltungsdosis zur Langzeitbehandlung von Patienten mit spinaler Spastik mit kontinuierlicher intrathekaler Infusion von Lioresal Intrathecal beträgt normalerweise 300–800 Mikrogramm Baclofen/Tag. Im Rahmen der Anpassung der Dosierung an den Einzelfall bei diesen Patienten sind 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 intrathekaler Infusion von Lioresal Intrathecal 22–1.400 Mikrogramm Baclofen/Tag. Die mittlere Tagesdosis wird nach einer Beobachtungsdauer von 1 Jahr mit 276 Mikrogramm, nach 2 Jahren mit 307 Mikrogramm angegeben. Kinder unter 12 Jahren benötigen üblicherweise niedrigere Dosierungen (die Tagesdosis betrug 24–1.199 Mikrogramm mit einem Mittelwert von 274 Mikrogramm/Tag).

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

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

Die notwendige Konzentration an Baclofen in der Pumpenfüllung hängt von der Gesamttagesdosis sowie von der Abgabegeschwindigkeit der Pumpe ab. Werden andere Baclofen-Konzentrationen als 0,05 mg/ml, 0,5 mg/ml oder 2 mg/ml benötigt, muss Lioresal Intrathecal unter aseptischen Bedingungen mit steriler, Konservierungsmittelfreier Natriumchlorid-Lösung *ad injectionem* verdünnt werden. In diesem Zusammenhang sind die Vorschriften des Pumpenherstellers zu beachten.

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

Zwischenfälle durch Überdosierung zu vermeiden. Dies sollte ebenfalls nur unter stationären Bedingungen durchgeführt werden.

Spezielle Patientengruppen

Bei Patienten mit verlangsamer Liquorzirkulation, z.B. entzündlich oder traumatisch bedingten Passagebehinderungen, kann die verlangsamte Ausbreitung von Lioresal Intrathecal die antispastische Wirksamkeit vermindern und unerwünschte Wirkungen verstärken (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörungen

Es wurden keine Studien mit Lioresal Intrathecal 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 renalen Clearance verringert werden.

Leberfunktionsstörungen

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

Kinder und Jugendliche

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 Lioresal Intrathecal 25–200 Mikrogramm/Tag (mittlere Tagesdosis: 100 Mikrogramm/Tag). Während des ersten Behandlungsjahres besteht die Tendenz, dass eine höhere Gesamttagesdosis erforderlich wird und die Erhaltungsdosis dem individuellen klinischen Ansprechen entsprechend angepasst werden muss. Die Erfahrungen mit Dosierungen über 1.000 Mikrogramm/Tag sind begrenzt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der intrathekalen Gabe von Lioresal Intrathecal zur Behandlung einer schweren Spastizität zerebraler oder spinaler Genese bei Kindern unter 4 Jahren sind nicht nachgewiesen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Im Rahmen der klinischen Studien sind einige Patienten über 65 Jahren mit Lioresal Intrathecal behandelt worden, ohne dass spezielle Probleme zu beobachten waren. Die Erfahrung mit Lioresal Tabletten zeigt aber, dass es bei dieser Patientengruppe häufiger zu Nebenwirkungen kommen kann. Daher sollten ältere Patienten sorgfältig hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen überwacht werden.

Art der Anwendung

Die Wirksamkeit von Lioresal Intrathecal wurde in klinischen Studien nachgewiesen, die unter Verwendung des SynchroMed®-Infusionssystems durchgeführt wurden. Dabei handelt es sich um ein Verabreichungssystem mit einem nachfüllbaren Reservoir, das subkutan – in der Regel in die Bauchdecke – implantiert wird. Das Gerät ist durch

einen intrathekalen Katheter, der ebenfalls subkutan verläuft, mit dem Subarachnoidalraum verbunden. Gesicherte Erfahrungen mit anderen implantierbaren Pumpensystemen liegen bisher nicht vor.

Die intrathekale Verabreichung von Baclofen über ein implantiertes Verabreichungssystem ist nur durch entsprechend fachlich qualifizierte Ärzte mit spezieller Erfahrung durchzuführen. Die Hersteller der Pumpen geben spezifische Anweisungen für die Implantation, die Programmierung bzw. das Nachfüllen der implantierbaren Pumpen, denen genau Folge zu leisten ist.

Abbrechen/Unterbrechen der Behandlung

Die Behandlungsdauer ist nicht begrenzt.

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

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

Absetzerscheinungen

Bei einer abrupten Unterbrechung der intrathekalen Gabe von Lioresal 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 leicht mit den Symptomen einer Überdosierung verwechselt werden. Sie erfordern eine stationäre Behandlung 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).

4.3 Gegenanzeigen

Lioresal Intrathecal darf nicht angewendet werden bei:

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

Lioresal Intrathecal darf nur in den Subarachnoidalraum verabreicht werden. Lioresal Intrathecal darf nicht epidural, intravenös, intramuskulär oder subkutan verabreicht werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lioresal Intrathecal darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:

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

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

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

Voraussetzung für die Pumpenimplantation für eine Dauerinfusion bei Kindern ist eine entsprechende Körpergröße. Die intrathekale Anwendung von Lioresal Intrathecal bei Kindern und Jugendlichen darf nur von entsprechend fachlich qualifizierten Ärzten mit spezieller Erfahrung verordnet werden. Die klinischen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit einer Anwendung von Lioresal Intrathecal bei Kindern unter 4 Jahren sind begrenzt.

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 Lioresal 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 Lioresal 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 wurden nur bei Verwendung von SynchroMed®-Infusionssystemen gesammelt. Gesicherte Erfahrungen mit anderen implantierbaren Pumpensystemen liegen nicht vor.

Die Voraussetzungen für eine Behandlung mit Lioresal Intrathecal Infusionslösung schließen die Verträglichkeit und das Ansprechen auf die intrathekale Einzelinjektion von Lioresal Intrathecal 0,05 mg/1 ml in einer Dosierung bis zu 100 Mikrogramm Baclofen (als Bolusinjektion) ein. Vor Beginn der Behandlung mit Lioresal Intrathecal 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 Lioresal Intrathecal 0,05 mg/1 ml hinreichend feststeht. Die erstmalige intrathekale Applikation, die Implantation des Infusionssystems und erstmalige Infusion sowie Dosisanpassungen von Lioresal Intrathecal sind mit Risiken wie ZNS-Dämpfung, Herz-Kreislaufkollaps 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 sollte die erforderliche Ausrüstung zur Verfügung stehen. Der behandelnde Arzt muss über spezielle Erfahrungen im Umgang mit der intrathekalen Applikation und den Infusionssystemen verfügen.

Überwachung des 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 sorgfältig zu überwachen, bis sein Zustand ausreichend stabil ist. Der behandelnde Arzt, der Patient sowie das Krankenhauspersonal und andere an der Betreuung beteiligte Personen müssen ausreichend über die Risiken dieser Behandlungsmethode informiert sein. Insbesondere die Symptome einer Überdosierung oder eines plötzlichen 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 Symptome, die mit den Entzündungen verbunden sind, sind: 1) vermindertes therapeutisches Ansprechen (Verschlechterung der Spastizität, Rückkehr der Spastizität, während sie zuvor gut unter Kontrolle war, Absetzsymptome, schwaches Ansprechen auf steigende Dosen oder häufige oder beträchtliche Dosiserhöhungen); 2) Schmerz; 3) neurologisches Defizit/Dysfunktion. Krankenhausärzte sollten Patienten, die eine intrathekale Therapie erhalten, sorgfältig hinsichtlich des Auftretens jeglicher neuer neurologischer Zeichen oder Symptome überwachen, insbesondere dann, wenn von der Apotheke hergestellte Arzneimittel oder Zusätze verwendet werden, die Opiode beinhalten. Bei Patienten mit neu auftretenden neurologischen Zeichen oder Symptomen, die auf eine Entzündung hindeuten, sollte eine neurochirurgische Konsultation in Betracht gezogen werden, da sich viele der Entzündungssymptome nicht

von den Symptomen unterscheiden, die Patienten mit schwerer Spastizität auf Grund ihrer Grunderkrankung haben. In einigen Fällen kann der Einsatz eines bildgebenden Verfahrens adäquat sein, um die Diagnose einer Entzündung zu bestätigen oder auszuschließen.

Implantation der Pumpe

Auch vor der Pumpenimplantation sollten die Patienten infektionsfrei sein, da durch eine Infektion das Risiko von Komplikationen bei der Operation steigt. Darüber hinaus kann eine systemische Infektion die Dosisanpassung erschweren.

Nachfüllen des Pumpenreservoirs

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

Das Nachfüllen sollte unter streng aseptischen Bedingungen durchgeführt werden, um eine Kontamination durch Mikroorganismen und Infektionen zu vermeiden. Nach jedem Auffüllen und jeder Manipulation am Pumpenreservoir sollte eine der klinischen Situation entsprechende Beobachtungsphase folgen. Äußerste Vorsicht ist beim Füllen einer implantierten Pumpe angezeigt, die einen Zugangsport mit direktem Zugang zum intrathekalen Katheter besitzt. Eine durch diese Zugangsöffnung direkt in den Katheter erfolgende Injektion kann zu einer lebensbedrohlichen Überdosierung führen.

Zusätzliche Hinweise zur Dosisanpassung

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

Absetzerscheinungen (einschließlich mit Katheter- oder Gerätestörungen assoziierte Absetzerscheinungen)

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

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

Zu den Frühsymptomen des Lioresal-Intrathecal-Entzugs zählen ein Wiederauftreten der ursprünglich vorhandenen Spastik, Juckreiz, niedriger Blutdruck, Parästhesien und Priapismus. Einige Symptome eines fortgeschrittenen Entzugssyndroms ähneln denen einer autonomen Dysreflexie, einer Infektion oder Sepsis, einer malignen Hyperthermie, einem malignen neuroleptischen Syndrom oder anderen Zuständen, die mit einem hypermetabolen Zustand oder einer ausgedehnten Rhabdomyolyse einhergehen.

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

In den meisten Fällen traten die Entzugssymptome innerhalb von Stunden oder wenigen Tagen nach Unterbrechung der intrathekalen Gabe auf. Häufige Gründe für die abrupte Unterbrechung der intrathekalen Gabe sind Funktionsstörungen des Katheters (besonders Störungen am Anschluss), ein geringes Volumen im Pumpenreservoir oder eine leere Batterie der Pumpe und Gerätefunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden Gerätefunktionsstörungen berichtet, die die Arzneimittelabgabe verändern und zu Entzugserscheinungen führen, die letztendlich zum Tode geführt haben. Um eine abrupte Unterbrechung der intrathekalen Gabe von Lioresal 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 Lioresal Intrathecal zu verhindern. Als Behandlung wird die Wiederaufnahme der Lioresal Intrathecal-Zufuhr in der gleichen oder annähernd gleichen Dosierung wie vor der Unterbrechung der Lioresal Intrathecal-Zufuhr empfohlen. Wenn jedoch die Wiederaufnahme der Lioresal Intrathecal-Zufuhr 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 Entzugssymp-

tome von Lioresal Intrathecal verhindern kann.

Nierenfunktionsstörungen

Nach oraler Gabe von Lioresal wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen von schweren neurologischen Ereignissen berichtet. Daher ist Lioresal Intrathecal bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen mit Vorsicht anzuwenden.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Ältere Patienten sind während der Anpassungsphase unter Umständen anfälliger für die Nebenwirkungen von **oralem** Lioresal; dies kann auch bei Lioresal Intrathecal zutreffen.

Skoliose

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

Natrium

Lioresal Intrathecal 10 mg/20 ml Infusionslösung: Dieses Arzneimittel enthält 70,81 mg Natrium pro 20 ml, entsprechend 3,5% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Lioresal Intrathecal 10 mg/5 ml Infusionslösung: Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 5 ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Wenn Lioresal Intrathecal 10 mg/5 ml Infusionslösung mit einer Natriumchloridlösung verdünnt werden muss, ist die enthaltene Natriumdosierung höher.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Alkohol und andere das ZNS beeinflussende Arzneimittel

Lioresal Intrathecal sollte nicht gleichzeitig mit anderen Antispastika angewendet werden, damit eventuell nachteilige Reaktionen vermieden werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Lioresal Intrathecal und anderen Medikamenten, die einen dämpfenden Einfluss auf Funktionen des zentralen Nervensystems haben (z. B. Analgetika, Neuroleptika, Barbiturate, Benzodiazepine, Anxiolytika), kann die Wirkung von Lioresal Intrathecal verstärken. Insbesondere ist gleichzeitiger Alkoholkonsum zu vermeiden, da die Wechselwirkungen mit Alkohol unvorhersehbar sind.

Trizyklische Antidepressiva

Bei gleichzeitiger Einnahme von Lioresal Tabletten können bestimmte Medikamente zur Behandlung der Depression (trizyklische Antidepressiva) den Effekt verstärken und es kann dadurch eine erhebliche Muskeler-schlaffung auftreten. Deshalb ist eine solche Wechselwirkung bei gleichzeitiger Anwen-dung von Lioresal Intrathecal und trizyklischen Antidepressiva nicht auszuschließen.

Antihypertonika

Bei Kombination von Lioresal Tabletten mit blutdrucksenkenden Mitteln kann es zu einem verstärkten Blutdruckabfall kommen. Daher sollte auch bei gleichzeitiger Verab-reichung von Lioresal Intrathecal und Medi-kamenten zur Blutdrucksenkung der Blut-druck regelmäßig kontrolliert werden. Gege-benenfalls muss die Dosierung des blut-drucksenkenden Mittels verringert werden.

Morphin

Bei Kombination von Lioresal Intrathecal mit Morphin ist es in einem Fall zu einem Blut-druckabfall gekommen. Es ist nicht auszu-schließen, dass es dabei auch zu Atem-störungen oder zentralnervösen Störungen kommen kann. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Opiaten oder Benzodiazepi-nen ein erhöhtes Risiko für die genannten Störungen zu beachten.

Anästhetika

Die gleichzeitige Anwendung von intrathe-kalem Baclofen und Allgemeinanästhetika (z.B. Fentanyl, Propofol) kann das Risiko für eine Beeinträchtigung der Herzfunktion und Krampfanfälle erhöhen. Daher sollten Anästhetika mit Vorsicht angewendet wer-den bei Patienten, die mit Lioresal Intrathecal behandelt werden.

Levodopa/DDC-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von oralem Lioresal und Levodopa/DDC-Hemmer führte zu einem erhöhten Risiko für unerwünschte Ereignisse, wie visuelle Halluzinationen, Ver-wirrheitszustand, Kopfschmerzen und Übel-keit. Es wurde ebenfalls über eine Ver-schlimmerung der Parkinsonsymptome berichtet. Daher ist Lioresal Intrathecal bei Patienten, die mit Levodopa/DDC-Hemmer behandelt werden, mit Vorsicht anzuwenden.

Zur gleichzeitigen Anwendung von Lioresal Intrathecal mit anderen intrathecal verab-richteten Medikamenten liegen bislang keine Informationen vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzt Daten zur Anwen-dung von Lioresal Intrathecal bei schwange-ren Frauen vor. Nach intrathekaler Verabrei-chung von Lioresal können geringe Mengen von Baclofen im Plasma der Mutter nach-gewiesen werden (siehe Abschnitt 5.2). Baclofen passiert die Plazenta und zeigte Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Lioresal Intrathecal darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der erwartete Nutzen für die Mutter überwiegt die möglichen Risiken für das Kind.

Lioresal erwies sich bei Mäusen, Ratten und Kaninchen als nicht teratogen (siehe Ab-schnitt 5.3).

Stillzeit

Baclofen geht in die Muttermilch über. Da bisher keine ausreichenden Untersuchun-gen durchgeführt wurden, können über die Konzentration in der Muttermilch keine Aus-sagen gemacht werden. Lioresal Intrathecal darf während der Stillzeit nicht angewendet werden, es sei denn, der erwartete Nutzen für die Mutter überwiegt die möglichen Risi-ken für das Kind.

Fertilität

In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass intrathekales Baclofen unter klinisch relevan-ten Bedingungen wahrscheinlich keine uner-wünschten Wirkungen auf die Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrs-tüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lioresal Intrathecal hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Gleichzeitiger Genuss von Alkohol kann diese Beeinträch-tigung noch verstärken.

ZNS-depressive Effekte wie Schläfrigkeit und Sedierung wurden bei einigen Patienten unter Behandlung mit Lioresal Intrathecal berichtet. Andere aufgeführte Ereignisse um-fassen Ataxie, Halluzinationen, Diplopie und Entzugssymptome. Patienten, bei denen diese Nebenwirkungen auftreten, sollte empfohlen werden, vom Autofahren oder vom Bedienen von Maschinen abzusehen.

Bei Patienten, die mit Lioresal Intrathecal behandelt werden, sollte die Fähigkeit, Fahr-zeuge zu führen oder komplexe Maschinen zu bedienen, regelmäßig durch den behan-delnden Arzt beurteilt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Ta-belle 1 auf Seite 6) aus klinischen Studien werden MedDRA-kodiert nach Systemorgan-klassen aufgeführt. Innerhalb der einzel-nen Systemorganklassen werden die uner-wünschten Arzneimittelwirkungen nach Häufigkeit klassifiziert, wobei die häufigsten Reaktionen zuerst genannt werden. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen (Tabelle 1 auf Seite 6) werden folgende Häu-figkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Bei etwa 5% der weiblichen Patienten mit Multipler Sklerose, die mit Lioresal Tabletten über mehr als ein Jahr behandelt wurden, wurden Ovarialzysten durch Betasten fest-gestellt. In den meisten Fällen verschwanden diese Zysten spontan, obwohl die The-rapie fortgesetzt wurde. Es ist bekannt, dass

sich in einem Teil der gesunden, weiblichen Population spontan Ovarialzysten bilden.

Eine sichere ursächliche Zuordnung zwi-schen den beobachteten Nebenwirkungen und der Gabe von Lioresal Intrathecal ist nicht immer möglich, da ein Teil der beob-achteten Nebenwirkungen auch Symptome der behandelten Grundkrankheit sein könn-en. Vor allem häufig auftretende Neben-wirkungen wie Schwindel, Benommenheit, Somnolenz, Kopfschmerzen, Übelkeit, Blut-druckabfall und Muskelschwäche sind zu-meist durch das Medikament bedingt.

Nebenwirkungen bedingt durch das Infu-sionssystem

Diese können sein: Entzündungen an der Katheterspitze, Dislokation/Abknickung/Rup-tur (Reißen) des Katheters mit möglichen Komplikationen, Infektion der Implantations-stelle, Meningitis, Septikämie, Pumpenta-schenserome und -hämatome mit möglicher Gefahr einer Entzündung, Versagen der Pumpenfunktion und Liquorleckagen sowie nach längerer Zeit Hautperforationen und Über- oder Underdosierung durch falsche Handhabung, wobei in einigen Fällen ein ursächlicher Zusammenhang mit Baclofen nicht ausgeschlossen werden kann. Es wur-den Gerätefunktionsstörungen berichtet, die die Arzneimittelabgabe verändern und zu Entzugserscheinungen führen, die letzt-endlich zum Tode geführt haben (siehe Ab-schnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkun-gen

Die Meldung des Verdachts auf Neben-wirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, je-den Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medi-zinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei ersten Hinweisen auf eine Überdosie-rung von Lioresal Intrathecal ist, sofern sich der Patient in ambulanter Betreuung befin-det, sofort die stationäre Einweisung des Patienten zu veranlassen.

Auf Symptome einer Überdosierung ist wäh-rend der gesamten Behandlung zu achten, insbesondere aber während der Testphase und der Dosisanpassungsphasen sowie bei erneuter Anwendung von Lioresal Intrathecal nach einer Unterbrechung der Behandlung.

Eine Überdosierung kann z.B. die Folge versehentlicher Zufuhr des Katheterinhalts während einer Überprüfung der Durchgän-gigkeit oder der Position des Katheters sein. Andere mögliche Ursachen sind Fehler bei der Programmierung, extrem rasche Dosis-erhöhungen, die gleichzeitige orale Verab-reichung von Baclofen oder eine Funktions-störung der Pumpe.

In einem Fall sind bei einem erwachsenen Patienten nach Injektion einer Einzeldosis von 25 Mikrogramm Baclofen (Lioresal Intra-thecal) Anzeichen einer schweren Überdo-sierung (Koma) aufgetreten. Andererseits

Tabelle 1

| | |
|---|--|
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | |
| Häufig: | Appetitminderung |
| Gelegentlich: | Dehydration |
| Psychiatrische Erkrankungen | |
| Häufig: | Depression, Verwirrtheit, Desorientierung, Agitiertheit, Angstgefühle |
| Gelegentlich: | Suizidgedanken, Suizidversuch (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“), Paranoia, Halluzinationen, Dysphorie, Euphorie |
| Erkrankungen des Nervensystems | |
| Sehr häufig: | Somnolenz |
| Häufig: | Krämpfe, Lethargie, Dysarthrie, Cephalgie, Parästhesie, Insomnie, Sedierung, Benommenheit Krämpfe und Kopfschmerzen treten bei Patienten mit zerebraler Spastizität häufiger auf. |
| Gelegentlich: | Ataxie, Hypothermie, Gedächtnisschwund/Vergesslichkeit, Nystagmus |
| Augenerkrankungen | |
| Häufig: | Akkommodationsstörungen mit verschwommenem Sehen oder Diplopie |
| Herzerkrankungen | |
| Gelegentlich: | Bradykardie |
| Gefäßerkrankungen | |
| Häufig: | Orthostatische Hypotonie |
| Gelegentlich: | Tiefe Beinvenenthrombose, Hypertonie, Flush, Pallor |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | |
| Häufig: | Atemdepression, Aspirationspneumonie, Dyspnoe, Bradypnoe |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | |
| Häufig: | Emesis, Obstipation, Diarrhoe, Nausea, Xerostomie, Hypersalivation Nausea und Emesis 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 Knochenkrankungen | |
| Sehr häufig: | Hypotonie |
| Häufig: | Erhöhte Muskelspannung |
| Nicht bekannt: | Skoliose |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | |
| Häufig: | Harnretention, Blasen-/Harninkontinenz Harnverhaltung 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, Gesichtsoedeme, Schmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Asthenie |
| Selten: | Lebensbedrohliche Entzugssymptome aufgrund einer Störung bei der Arzneimittelverabreichung |

wurden in Einzelfällen Tagesdosen von bis zu 4.000 Mikrogramm (deutsche Studien) benötigt und vertragen. Die niedrigste in deutschen Studien berichtete letale Dosis beträgt 4.000 Mikrogramm, die höchste dokumentierte Dosis, die ohne Folgeschäden überlebt wurde, 20.000 Mikrogramm Baclofen (Lioresal Intrathecal).

Symptome der Intoxikation

Aufsteigende Muskelhypotonie, Schläfrigkeit, Benommenheit, Krämpfe, Bewusstseinstrübung, Hypothermie, Hypersalivation, Übelkeit und Erbrechen.

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

Therapie bei Überdosierung

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

- Möglichst rasche Entfernung der restlichen Lioresal-Intrathecal-Lösung aus der Pumpe.
- Patienten mit Atemdepression sollten so lange intubiert werden, bis Lioresal Intrathecal eliminiert ist.

Falls eine Lumbalpunktion nicht kontraindiziert ist, kann zur Verringerung der Baclofen-Konzentration im Liquor in der Anfangspha-

se der Intoxikation eine Entnahme von 30 bis 40 ml Liquor vorgenommen werden.

Unterstützung der Herz-Kreislauffunktionen. Bei Auftreten von Krämpfen sollte vorsichtig Diazepam i.v. gegeben werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Baclofen ist ein p-Chlorphenyl-Derivat der ubiquitär im Zentralnervensystem vorkommenden Gamma-Aminobuttersäure (GABA), dem wichtigsten hemmenden Transmitter im ZNS. Der genaue Wirkungsmechanismus von Baclofen ist noch nicht vollständig erfasst. Es stimuliert GABA_B-Rezeptoren, die prä- und postsynaptisch lokalisiert sind. Seine Wirkung beruht auf einer vorwiegend im Rückenmark ansetzenden Verstärkung der präsynaptischen Hemmung, die zu einer Dämpfung der Erregungsübertragung führt. Dadurch kommt es zu einer Abnahme des spastischen Muskeltonus und der pathologischen Massenreflexe bei der Spastik. Als zentral wirkende muskelrelaxierende Substanz beeinflusst Baclofen nicht die neuromuskuläre Erregungsübertragung.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die systemische Verfügbarkeit von Baclofen ist nach intrathekaler Gabe (Lioresal Intrathecal) wesentlich geringer als nach oraler Applikation (Lioresal Tabletten).

Aufgrund der langsamen Liquorzirkulation und des Konzentrationsgradienten von Baclofen von der lumbalen zur zisternalen zerebrospinalen Flüssigkeit sollten die in diesen Flüssigkeitskompartimenten beobachteten pharmakokinetischen Parameter, wie unten beschrieben, unter Berücksichtigung einer hohen Variabilität zwischen verschiedenen und innerhalb eines einzelnen Patienten interpretiert werden.

Resorption

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

Die direkte Abgabe von Baclofen in den Liquorraum ermöglicht eine wirksame Behandlung der Spastizität mit Dosierungen, die mindestens 100-mal niedriger sind als bei oraler Therapie (Lioresal Tabletten).

Verteilung

Nach einer einzelnen intrathekalen Bolusinjektion/Kurzzeitinfusion liegt das aus den Liquorkonzentrationen errechnete Verteilungsvolumen zwischen 22 und 157 ml. Der Mittelwert von ca. 75 ml entspricht annä-

hernd dem menschlichen spinalen Liquorvolumen und weist darauf hin, dass intrathekal verabreichtes Baclofen sich überwiegend in diesem verteilt. Mit der kontinuierlichen intrathekalen Infusion von Tagesdosen zwischen 50 und 1.200 Mikrogramm werden Steady-State-Konzentrationen von Baclofen im Liquor des Lumbalbereiches von 130 bis 1.240 Nanogramm/ml innerhalb von 1 bis 2 Tagen erreicht. Im Steady-State ergab sich während der kontinuierlichen intrathekalen Infusion von Tagesdosen zwischen 95 und 190 Mikrogramm ein Baclofen-Konzentrationsgradient von lumbal nach cisternal von im Mittel 4:1 (Bereich 8,7:1 bis 1,8:1). Dieser ist von der Körperlage des Patienten unabhängig. Die Baclofen-Lösungen aller drei Stärken von Lioresal Intrathecal (Dichte: $1,003 \pm 0,001 \text{ g/cm}^3$ bei 23°C) und der menschliche Liquor (Dichte: $1,006 - 1,008 \text{ g/cm}^3$) sind praktisch isobar. Unter der intrathekalen Infusion klinisch üblicher Baclofen-Dosierungen liegen die Baclofen-Plasmakonzentrationen unter 5 Nanogramm/ml (bei Kindern ≤ 10 Nanogramm/ml) und damit unterhalb der analytischen Quantifizierungsmöglichkeiten.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit aus dem Liquor beträgt nach Verabreichung einer einzelnen intrathekalen Bolusinjektion/Kurzzeitinfusion von 50 bis 135 Mikrogramm Baclofen 1 bis 5 Stunden. Sowohl nach einer einzelnen Bolusinjektion als auch nach kontinuierlicher Infusion in den spinalen Subarachnoidalraum mittels einer implantierten Pumpe betrug die mittlere Liquor-Clearance ungefähr 30 ml/Stunde (entsprechend der physiologischen Umsatzrate des Liquors). Damit wird die über 24 Stunden hinweg infundierte Baclofen-Dosis praktisch innerhalb des gleichen Zeitraumes vollständig mit dem Liquor eliminiert. Baclofen wird bei systemischer Verfügbarkeit überwiegend unverändert renal eliminiert. Ein in geringem Umfang durch oxidative Desaminierung in der Leber gebildeter Metabolit – 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 Wirkstoffes dieser im Liquor kumuliert. Inwiefern dieser Befund auf den Menschen zutrifft und mit welchen Folgen zu rechnen ist, wurde nicht untersucht.

Ältere Patienten

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zu älteren Patienten nach Verabreichung von Lioresal Intrathecal vor. Bei Verabreichung einer Einzeldosis der oralen Formulierung lassen die Daten darauf schließen, dass ältere Patienten im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen eine langsamere Elimination, aber eine vergleichbare systemische Exposition gegenüber Baclofen aufweisen. Die Extrapolation dieser Ergebnisse auf eine Behandlung mit verschiedenen Dosierungen weist jedoch auf keine signifikanten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen jüngeren Erwachsenen und älteren Patienten hin.

Kinder und Jugendliche

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

Leberfunktionsstörungen

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten nach Verabreichung von Lioresal Intrathecal an Patienten mit Leberfunktionsstörungen vor. Da die Leber bei der Verstoffwechslung von Baclofen jedoch keine signifikante Rolle spielt, ist es unwahrscheinlich, dass sich die Pharmakokinetik bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen auf ein klinisch signifikantes Niveau verändert.

Nierenfunktionsstörung

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Lokale Toleranz

Histologische Untersuchungen nach kontinuierlicher intrathekaler Infusion von Baclofen bei Ratten (2–4 Wochen) und Hunden (2–4 Monate) ergaben keine Anzeichen einer lokalen Reizung oder Entzündung durch Baclofen. Reaktionen werden auf den Reiz durch den Infusionskatheter zurückgeführt.

Mutagenität und Karzinogenität

Baclofen hatte keine mutagene und kanzerogene Wirkung in Untersuchungen an Bakterien, Säugetierzellen, Hefepilzen und chinesischen Zwerghamstern. Die Daten lassen vermuten, dass Baclofen wahrscheinlich kein mutagenes Potenzial aufweist.

Eine 2-Jahres-Untersuchung (orale Verabreichung) zeigte, dass Baclofen nicht karzinogen ist. In der selben Studie wurde eine dosisabhängige Erhöhung der Inzidenz von Ovarialzysten sowie eine weniger ausgeprägte Erhöhung der Inzidenz von vergrößerten und/oder hämorrhagischen Nebennieren beobachtet.

Reproduktionstoxizität

Basierend auf oralen Studien in Ratten und Kaninchen ist es unwahrscheinlich, dass intrathekal verabreichtes Baclofen einen negativen Effekt auf die Fertilität oder auf die prä- oder postnatale Entwicklung hat. Baclofen war nicht teratogen in Mäusen, Ratten und Kaninchen, die mindestens das 125-Fache der intrathekalen Maximaldosis in mg/kg erhielten. Es konnte gezeigt werden, dass oral verabreichtes Lioresal die Inzidenz von Omphalocelen (ventrale Hernien) in Feten von Ratten erhöht, wenn diese ungefähr das 500-Fache der maximalen intrathekalen Dosis, ausgedrückt als mg/kg, erhielten. Bei Mäusen und Kaninchen war diese Missbildung nicht zu beobachten. Es konnte gezeigt werden, dass oral verabreichtes Lioresal bei Dosen, die bei Ratten und Kaninchen auch mütterliche Toxizität hervorriefen, zu einem verzögerten fetalen Wachstum (Ossifikation) führten. Baclofen verursachte bei Feten von Ratten bei einer hohen intra-

peritonealen Dosis einen nicht vollständig verschlossenen Wirbelbogen.

Baclofen hatte keinen Einfluss auf die Fertilität weiblicher Ratten. Mögliche Auswirkungen auf die männliche Fortpflanzungsfähigkeit wurden nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Lioresal Intrathecal Infusionslösung darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Infusions- oder Injektionslösungen gemischt werden.

Glucose hat sich wegen einer chemischen Reaktion mit Baclofen als inkompatibel erwiesen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Dauer der Haltbarkeit im unversehrten Behältnis:

Lioresal Intrathecal 10 mg/20 ml Infusionslösung: 3 Jahre

Lioresal Intrathecal 10 mg/5 ml Infusionslösung: 3 Jahre

Das Arzneimittel ist nach dem Öffnen unverzüglich zu verbrauchen.

In implantierten Infusionssystemen vom Typ SynchroMed bleibt Lioresal Intrathecal 11 Wochen lang stabil.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.
Nicht einfrieren. Nicht hitzesterilisieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lioresal Intrathecal 10 mg/20 ml Infusionslösung:

Klare, farblose Ampulle aus Glasart I (Ph.Eur.) mit 20 ml Infusionslösung. Packungen mit 1, 2 oder 5 Ampullen. Klinikpackungen mit 1, 2 oder 5 Ampullen.

Lioresal Intrathecal 10 mg/5 ml Infusionslösung:

Klare, farblose Ampulle aus Glasart I (Ph.Eur.) mit 5 ml Infusionslösung. Packungen mit 1, 2 oder 5 Ampullen. Klinikpackungen mit 1, 2 oder 5 Ampullen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jegliche nach der Verwendung übrig gebliebenen Reste müssen vernichtet werden.

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

Falls erforderlich, können Lioresal Intrathecal 10 mg/20 ml und 10 mg/5 ml Infusionslösung unter aseptischen Bedingungen mit steriler, konservierungsmittelfreier Natriumchloridlösung Injektionslösung verdünnt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:

Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Medizinischer Infoservice:

Telefon: (09 11) 273-12 100
(Mo–Fr 8:00 Uhr bis 18:00 Uhr)
Telefax: (09 11) 273-12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com
Internet: www.infoservice.novartis.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Lioresal Intrathecal 10 mg/5 ml:
39917.00.01

Lioresal Intrathecal 10 mg/20 ml:
39917.01.01

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. Juni 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
07. September 2009

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Sonstige Hinweise

Adresse des Pumpenherstellers
Medtronic GmbH
Emanuel-Leutze-Straße 20
D-40547 Düsseldorf
Tel.: (02 11) 5 29 30
Fax: (02 11) 5 29 31 00



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt