

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Lioresal® Intrathecal 0,05 mg/1 ml Injektionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 0,05 mg Baclofen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung

Klare, farblose Injektionslösung mit einem pH-Wert von 5,0 bis 7,0 und einer Osmolarität von 280 bis 300 mOsmol/kg.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Erwachsene

Zum Testen des Ansprechens auf eine intrathekale Baclofen-Anwendung bei 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 Pumpen), angewendet. Um das optimale Dosierungsschema festzulegen, ist es erforderlich, dass jeder Patient vor der Dauerbehandlung während einer anfänglichen Testphase eine intrathekale Bolusinjektion erhält, gefolgt von einer sehr vorsichtigen individuellen Dosisanpassung.

**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 bis 7. Jede Ampulle ist nur zum einmaligen Gebrauch vorgesehen.

Testphase (unter stationären Bedingungen)

Vor Beginn der Dauerinfusion von Lioresal Intrathecal muss die Reaktion des Patienten auf Baclofen in einer Testphase geprüft werden. Dazu wird Lioresal Intrathecal 0,05 mg/1 ml Injektionslösung verwendet. Die Testdosis wird in der Regel mittels Lumbalpunktion oder über einen intrathekalen Katheter **unverdünn** verabreicht. Die übliche Testdosis beträgt anfangs 25 Mikrogramm bis 50 Mikrogramm Baclofen entsprechend 1/2 – 1 Ampulle Lioresal Intrathecal 0,05 mg/1 ml. Bei Kindern wird eine Testdosis von 25 Mikrogramm empfohlen. Die Dosis sollte unter Vermischung mit dem Liquor (Barbotage) innerhalb von 1 Minute (oder länger) verabreicht werden. In Abständen von jeweils 24 Stunden kann die Dosis um 25 Mikrogramm bis zur maximalen Testdosis von 100 Mikrogramm wie folgt gesteigert werden:

Tabelle 1

Lioresal Intrathecal 0,05 mg/1 ml Injektionslösung	
Testdosis [Mikrogramm Baclofen]	ml Lösung, entspr. Anzahl Ampulle(n):
25 Mikrogramm	0,5 ml = 1/2 Ampulle
50 Mikrogramm	1,0 ml = 1 Ampulle
75 Mikrogramm	1,5 ml = 1 1/2 Ampullen
100 Mikrogramm	2,0 ml = 2 Ampullen

Nach jeder Bolusinjektion muss der Patient 4 bis 8 Stunden überwacht werden.

Die Wirkung einer intrathekalen Einzeldosis setzt im Allgemeinen 1/2 – 1 Stunde nach Verabreichung ein. Der maximale spasmolytische Effekt tritt ungefähr 4 Stunden nach

Verabreichung ein und hält etwa 4 bis 8 Stunden an. Wirkungseintritt, Wirkungsmaximum und Wirkungsdauer sind von Patient zu Patient verschieden und abhängig von der Dosis, der Schwere der Symptome sowie der Art und der Geschwindigkeit der Verabreichung. Es muss eine klinisch bedeutsame Verminderung der Muskelspannung bzw. der Häufigkeit oder des Schweregrades von Spasmen nachweisbar sein, um die Reaktion als Ansprechen auf die Behandlung zu werten. Wenn eine Testdosis von 2 Ampullen Lioresal Intrathecal 0,05 mg/1 ml (entsprechend 100 Mikrogramm Baclofen) nicht wirkt, sollte man die Dosis nicht weiter erhöhen und auf die kontinuierliche intrathekale Infusion verzichten.

Die Verträglichkeit der Testdosis kann individuell schwanken. Da bereits bei einer Testdosis von 25 Mikrogramm Baclofen bei einem Patienten schwere Überdosierungserscheinungen (Koma) aufgetreten sind, sollte die Einleitung der Behandlung nur unter stationären Bedingungen bei unmittelbarer Verfügbarkeit intensivmedizinischer Maßnahmen erfolgen.

**Spezielle Patientengruppen**

Bei Patienten mit verlangsamter 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**

Die anfängliche Testdosis für die Lumbalpunktion bei Patienten im Alter von 4 bis < 18 Jahren beträgt 25–50 Mikrogramm/Tag, abhängig von Alter und Gewicht des Kindes bzw. Jugendlichen. Bei Patienten, die auf diese Testdosis nicht ansprechen, kann die Dosis in Abständen von jeweils 24 Stunden um 25 Mikrogramm/Tag gesteigert werden. Die maximale Testdosis sollte 100 Mikrogramm/Tag bei Kindern und Jugendlichen nicht überschreiten.

Lioresal Intrathecal wird zur Anwendung bei Kindern unter 4 Jahren nicht empfohlen, da die Sicherheit nicht ausreichend belegt ist.

**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, Ver Stimmungszustände 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 Über-

dosierung 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:

- verlangsamter 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.**

**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 Geisteszustandes, vermehrter Spastik als Rebound-Effekt und Muskelstarre kommen, die in seltenen Fällen zu Krampfanfällen/Status epilepticus, Rhabdomyolyse, Multiorganversagen und Tod führen können.**

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

#### Medizinisches Umfeld

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

Der Patient ist sorgfältig zu überwachen, bis sein Zustand stabil ist. Der behandelnde Arzt, der Patient sowie das Krankenhauspersonal und andere an der Betreuung beteiligte Personen müssen ausreichend über die Risiken dieser Behandlungsmethode informiert sein. Insbesondere die Symptome einer Überdosierung oder eines plötzlichen Entzuges und die in diesen Fällen zu ergreifenden Maßnahmen sowie die Pflege der

Pumpe und der Implantationsstelle müssen bekannt sein.

Testphase

Bei Applikation der initialen Testdosen sind die respiratorischen und kardiovaskulären Funktionen sorgfältig zu überwachen. Dies gilt besonders für Patienten mit Herz- bzw. Lungenerkrankungen und einer Schwäche der Atemmuskulatur. Bei Patienten, die gleichzeitig Benzodiazepine oder Opiate bekommen, ist auf ein erhöhtes Risiko der Atemdepression zu achten.

Vor der Testphase mit Lioresal Intrathecal 0,05 mg/1 ml sollten die Patienten infektionsfrei sein, da eine systemische Infektion die Beurteilung der Reaktion des Patienten auf die intrathekale Bolusinjektion beeinträchtigen kann.

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 Kreislaufunktionen und möglicherweise zur Verhütung einer tiefen Venenthrombose können ein gewisser Muskeltonus sowie gelegentliche Spasmen notwendig sein.

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 Tachykardie führen sowie zu Symptomen, 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).

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 Entzugssymptome 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

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

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 1 ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“. Wenn Lioresal Intrathecal 0,05 mg/1 ml Injektionslösung mit einer Natriumchloridlösung verdünnt werden muss, ist die enthaltene Natriumdosis 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 intrathekaler 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 Anwendung von Lioresal Intrathecal und trizyklischen Antidepressiva nicht auszuschließen.

Antihypertonika und andere blutdrucksenkende Arzneimittel

Bei Kombination von Lioresal Intrathecal mit Arzneimitteln, die den Blutdruck senken, kann es zu einem verstärkten Blutdruckabfall kommen. Daher sollte die Dosierung der Begleitmedikation entsprechend angepasst werden.

Morphin

Bei Kombination von Lioresal Intrathecal mit Morphin ist es in einem Fall zu einem Blutdruckabfall gekommen. Es ist nicht auszuschließen, dass es dabei auch zu Atemstörungen oder zentralnervösen Störungen kommen kann. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Opiaten oder Benzodiazepinen ein erhöhtes Risiko für die genannten Störungen zu beachten.

Anästhetika

Die gleichzeitige Anwendung von intrathekalem Baclofen und Allgemeinanästhetika (z. B. Fentanyl, Propofol) kann das Risiko für eine Beeinträchtigung der Herzfunktion und Krampfanfälle erhöhen. Daher sollten Anästhetika mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten, die mit 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, Verwirrheitszustand, Kopfschmerzen und Übelkeit. Es wurde ebenfalls über eine Verschlimmerung 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 intrathekal verabreichten Medikamenten liegen bislang keine Informationen vor.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzt Daten zur Anwendung von Lioresal Intrathecal bei schwangeren Frauen vor. Nach intrathekaler Verabreichung von Lioresal können geringe Mengen von Baclofen im Plasma der Mutter nachgewiesen 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 Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Baclofen geht in die Muttermilch über. Da bisher keine ausreichenden Untersuchungen durchgeführt wurden, können über die Konzentration in der Muttermilch keine Aussagen gemacht werden. Lioresal Intrathecal darf während der Stillzeit nicht angewendet werden, es sei denn, der erwartete Nutzen für die Mutter überwiegt die möglichen Risiken für das Kind.

Fertilität

In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass intrathekales Baclofen unter klinisch relevanten Bedingungen wahrscheinlich keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

ZNS-depressive Effekte wie Schläfrigkeit und Sedierung wurden bei einigen Patienten unter Behandlung mit Lioresal Intrathecal berichtet. Andere aufgeführte Ereignisse umfassen 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-

Tabelle 2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Nicht bekannt:	Überempfindlichkeitsreaktionen
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Häufig:	Appetitminderung
Gelegentlich:	Dehydratation
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Häufig:	Depression, Insomnie, Verwirrtheit, Desorientierung, Agitation, Angstgefühle
Gelegentlich:	Suizidgedanken, Suizidversuch (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“), Paranoia, Halluzinationen, Dysphorie, Euphorie
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig:	Somnolenz
Häufig:	Krämpfe, Lethargie, Dysarthrie, Cephalgie, Parästhesie, Sedierung, Benommenheit Krämpfe und Kopfschmerzen treten bei Patienten mit zerebraler Spastizität häufiger auf.
Gelegentlich:	Ataxie, Hypothermie, Gedächtnisschwund/Vergesslichkeit, Nystagmus
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig:	Akkommodationsstörungen mit verschwommenem Sehen oder Diplopie
<b>Herzkrankungen</b>	
Gelegentlich:	Bradykardie
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig:	Orthostatische Hypotonie
Gelegentlich:	Tiefe Beinvenenthrombose, Hypertonie, Flush, Pallor
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Häufig:	Atemdepression, Aspirationspneumonie, Dyspnoe, Bradypnoe
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig:	Emesis, Obstipation, Diarrhoe, Nausea, Xerostomie, Hypersalivation Nausea und Emesis treten bei Patienten mit zerebraler Spastizität häufiger auf.
Gelegentlich:	Ileus, Hypogeeusie, Dysphagie
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig:	Urtikaria, Pruritus
Gelegentlich:	Alopezie, Hyperhidrose
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Hypotonie
Häufig:	Erhöhte Muskelspannung
Nicht bekannt:	Skoliose
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig:	Harnretention, Blasen-/Harninkontinenz Harnverhaltung tritt bei Patienten mit zerebraler Spastizität häufiger auf.
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig:	Sexuelle Störungen
Nicht bekannt:	Erektile Dysfunktion
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Häufig:	Periphere Ödeme, Gesichtsoedeme, Schmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Asthenie
Selten:	Lebensbedrohliche Entzugssymptome aufgrund einer Störung bei der Arzneimittelverabreichung

zeuge zu führen oder komplexe Maschinen zu bedienen, regelmäßig durch den behandelnden Arzt beurteilt werden.

**4.8 Nebenwirkungen**

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Tabelle 2) aus klinischen Studien werden MedDRA-kodiert nach Systemorganklassen aufgeführt. Innerhalb der einzelnen Systemorganklassen werden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Häufigkeit klassifiziert, wobei die häufigsten Reaktionen zuerst genannt werden. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); Häufig ( $\geq 1/100$ );

bis  $< 1/10$ ); Gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ); Selten ( $\geq 1/10000$  bis  $< 1/1000$ ); Sehr selten ( $< 1/10000$ ); 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 festgestellt. In den meisten Fällen verschwanden diese Zysten spontan, obwohl die Therapie fortgesetzt wurde. Es ist bekannt, dass sich in einem Teil der gesunden, weiblichen Population spontan Ovarialzysten bilden.

Eine sichere ursächliche Zuordnung zwischen den beobachteten Nebenwirkungen und der Gabe von Lioresal Intrathecal ist

nicht immer möglich, da ein Teil der beobachteten Nebenwirkungen auch Symptome der behandelten Grundkrankheit sein können. Vor allem häufig auftretende Nebenwirkungen wie Schwindel, Benommenheit, Somnolenz, Kopfschmerzen, Übelkeit, Blutdruckabfall und Muskelschwäche sind zu meist durch das Medikament bedingt.

Nebenwirkungen bedingt durch das Infusionssystem

Diese können sein: Entzündungen an der Katheterspitze, Dislokation/Abknickung/Ruptur (Reißen) des Katheters mit möglichen Komplikationen, Infektion der Implantationsstelle, Meningitis, Septikämie, Pumpentascenserome und -hämatome mit möglicher Gefahr einer Entzündung, Versagen der Pumpenfunktion und Liquorleckagen sowie nach längerer Zeit Hautperforationen und Über- oder Unterdosierung durch falsche Handhabung, wobei in einigen Fällen ein ursächlicher Zusammenhang mit Baclofen nicht ausgeschlossen werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Webseite: www.bfarm.de, anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Bei ersten Hinweisen auf eine Überdosierung von Lioresal Intrathecal ist, sofern sich der Patient in ambulanter Betreuung befindet, sofort die stationäre Einweisung des Patienten zu veranlassen.

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

Eine Überdosierung kann z.B. die Folge versehentlicher Zufuhr des Katheterinhalts während einer Überprüfung der Durchgängigkeit oder der Position des Katheters sein. Andere mögliche Ursachen sind Fehler bei der Programmierung, extrem rasche Dosiserhöhungen, die gleichzeitige orale Verabreichung von Baclofen oder eine Funktionsstörung der Pumpe.

In einem Fall sind bei einem erwachsenen Patienten nach Injektion einer Einzeldosis von 25 Mikrogramm Baclofen (Lioresal Intrathecal) Anzeichen einer schweren Überdosierung (Koma) aufgetreten. Andererseits wurden in Einzelfällen Tagesdosen von bis zu 4 000 Mikrogramm (deutsche Studien) benötigt und getragen. 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, Bewusstseinsstrübung, Hypothermie, Hypersalivation, Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie und Tinnitus.

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

Unterstützung der Herz-Kreislaufaktionen. 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<sub>B</sub>-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<sub>B</sub>-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 annähernd 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 zisternal 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 ± 0,001 g/cm<sup>3</sup> bei 23 °C) und der menschliche Liquor (Dichte: 1,006–1,008 g/cm<sup>3</sup>) 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 derselben Studie wurde eine dosisabhängige Erhöhung der Inzidenz von Ovarialzysten sowie eine weniger ausgeprägte Erhöhung der Inzidenz von vergrößerten

berten und/oder hämorrhagischen Nebenwirkungen 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 in Mäusen, Ratten und Kaninchen, die mindestens das 125-Fache der intrathekalen Maximaldosis in mg/kg erhielten, nicht teratogen. 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 intraperitonealen 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**

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

#### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Dauer der Haltbarkeit im unversehrten Behältnis:

3 Jahre

Das Arzneimittel ist nach dem Öffnen unverzüglich zu verbrauchen.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Klare, farblose Ampulle aus Glasart I (Ph.Eur.) mit 1 ml Injektionslösung.

Klinikpackung mit 5 Ampullen.

#### **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.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
90429 Nürnberg  
Telefon: (09 11) 273-0

#### *Medizinischer InfoService*

Telefon: (09 11) 273-12 100  
Telefax: (09 11) 273-12 160  
E-Mail: [infoservice.novartis@novartis.com](mailto:infoservice.novartis@novartis.com)

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

39917.00.00

### **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**

August 2024

### **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

### **Sonstige Hinweise**

#### Adresse des Pumpenherstellers

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



Rote Liste Service GmbH

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt

