



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº **8166**

BUENOS AIRES,

05 DIC 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-018788-11-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos prospectos para el producto LIORESAL – LIORESAL INTRATECAL / BACLOFENO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RANURADOS 10,0 mg; COMPRIMIDOS 25,0 mg; INYECTABLE INTRATECAL 10 mg/20 ml; 10 mg/5 ml; 0,05 mg/1 ml, autorizado por el Certificado Nº 34.362.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nros.: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 200 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

[Handwritten marks]



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **8166**

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 34 a 135, desglosando de fojas 34 a 47 y 76 a 95, para la Especialidad Medicinal denominada LIORESAL – LIORESAL INTRATECAL / BACLOFENO, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 34.362, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

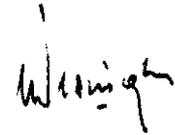
ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-018788-11-0

DISPOSICIÓN Nº

js

8166


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

9

4

8786

ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPPLICADO

Novartis

**LIORESAL® INTRATECAL
BACLOFENO**

Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

FORMULAS

Cada ampolla de 20 ml contiene:

Baclofeno 10,0 mg

Excipientes: Cloruro de sodio, 180,0 mg; agua para inyectables, c.s.p. 20,00 ml

Cada ampolla de 5 ml contiene:

Baclofeno 10,0 mg

Excipientes: cloruro de sodio, 45,0 mg; agua para inyectables, c.s.p. 5,00 ml

Cada ampolla de 1 ml contiene:

Baclofeno 0,05 mg

Excipientes: cloruro de sodio, 9,00 mg; agua para inyectables, c.s.p. 1,00 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiespástico. Código ATC: M03B X01

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

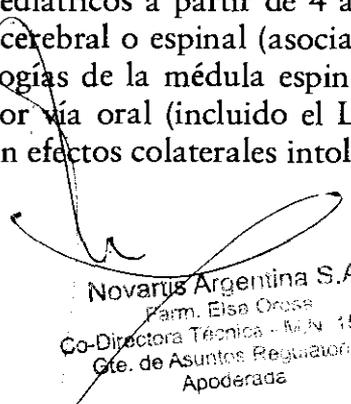
Lioresal® Intratecal está indicado en pacientes con espasticidad crónica severa de origen medular (asociada con traumatismos, esclerosis múltiple u otras patologías de la médula espinal) o de origen cerebral, que no responden a antiespásticos administrados por vía oral (incluido el Lioresal administrado por vía oral), y/o que experimentan efectos colaterales intolerables a dosis orales efectivas.

En pacientes con espasticidad secundaria a traumatismo de cráneo, se recomienda esperar para realizar el tratamiento con Lioresal® Intratecal a largo plazo hasta que los síntomas de espasticidad se estabilicen (es decir, al menos un año después del traumatismo).

Un pequeño número de pacientes con tetanos fueron tratados exitosamente con Lioresal® Intratecal para reducir la hiperreflexia, el clonus y el trismus

Población pediátrica (4-<18 años de edad)

Lioresal intratecal esta indicado en pacientes pediátricos a partir de 4 años de edad con espasticidad crónica severa de origen cerebral o espinal (asociada con traumatismos, esclerosis múltiple u otras patologías de la médula espinal) que no responden a antiespásticos administrados por vía oral (incluido el Lioresal administrado por vía oral), y/o que experimentan efectos colaterales intolerables a dosis orales efectivas.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orsini
Co-Directora Técnica - N° 15.575
Cte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

El baclofeno deprime la transmisión monosináptica y polisináptica de los reflejos en la médula espinal mediante la estimulación de los receptores de tipo GABA_B

Baclofeno, es un análogo químico del neurotransmisor de ácido inhibición gamma-amonobutirico (GABA).

El baclofeno no afecta a la transmisión neuromuscular. El baclofeno ejerce un efecto antinociceptivo. En las enfermedades neurológicas acompañadas de espasmos de los músculos del esqueleto, los efectos clínicos de Lioresal® se traducen en un efecto beneficioso en las contracciones musculares reflejas y en un alivio notable de los espasmos dolorosos, el automatismo y el clonus. Lioresal® mejora la movilidad del paciente, facilitando la ejecución de las actividades diarias y la fisioterapia.

También se han observado la prevención y la cicatrización de las úlceras de decúbito, así como una mejoría del patrón de sueño (debido a la desaparición de los espasmos musculares dolorosos) y de la función vesical y esfinteriana como efectos indirectos del tratamiento con Lioresal®, que suponen una mejora de la calidad de vida del paciente.

Baclofeno demostró tener propiedades depresoras del SNC, causando sedación, somnolencia, y depresión cardiovascular y respiratoria.

Lioresal® intratecal puede considerarse una alternativa a procedimientos neuroquirúrgicos destructivos.

Cuando se introduce Baclofeno en el espacio intratecal, permite el tratamiento efectivo de la espasticidad con dosis por lo menos 100 veces menores que la dosis de administración oral.

Bolo intratecal

El efecto empieza a manifestarse generalmente de media hora a una hora después de la administración de una dosis intratecal única. El efecto espasmolítico máximo se observa aproximadamente 4 horas después de la administración de la dosis y perdura de 4 a 8 horas. El comienzo del efecto, la respuesta máxima y la duración del efecto pueden variar entre pacientes, en función de la dosis y de la gravedad de los síntomas, así como del método y la velocidad de administración del medicamento.

Infusión continua

La acción antiespástica del baclofeno se observa por primera vez después de 6 a 8 horas de infusión continua, mientras que la eficacia máxima se observa en un lapso de 24 a 48 horas.

Farmacocinética

Los siguientes parámetros cinéticos deben interpretarse en el contexto de la administración intratecal acoplada a una circulación lenta del LCR.

Absorción

La infusión directa en el espacio subaracnoideo medular evita los procesos de absorción y permite la exposición a los sitios receptores en el asta posterior de la médula espinal.

Distribución

Después de la inyección de un bolo intratecal único o de una infusión de corta duración, el volumen de distribución (calculado a partir de las concentraciones en el LCR) varía entre 22 y 157 ml.

Con la infusión intratecal continua, las dosis diarias de 50 a 1200 µg conducen a concentraciones de baclofeno en el LCR lumbar de 130 a 1240 ng/ml en el estado de equilibrio. Habida cuenta de la semivida del fármaco en el LCR, las concentraciones de equilibrio en el LCR se alcanzan en un lapso de 1 a 2 días. No se dispone de información en niños y adolescentes.

Durante la infusión intratecal, las concentraciones plasmáticas no superan los 5 ng/ml, lo que confirma que el baclofeno atraviesa únicamente de forma lenta la barrera hematoencefálica. En los niños, las concentraciones plasmáticas respectivas son de 10 ng/ml o menos.

Eliminación

Después de la administración de un bolo intratecal único o de una infusión de corta duración de 50 a 136 µg de baclofeno, la semivida de eliminación en el LCR varía entre 1 y 5 horas. No se ha determinado la semivida de eliminación del baclofeno después de alcanzar el estado de equilibrio en el LCR.

Tanto después de un bolo único como después de una infusión lumbar subaracnoidea crónica con una bomba implantable, la depuración media del baclofeno del LCR fue de alrededor de 30 ml/h.

En el estado de equilibrio, en el curso de la infusión intratecal continua, se crea un gradiente de concentración de baclofeno variable entre 1,8:1 y 8,7:1 (media: 4:1) desde el LCR lumbar hasta el LCR cisternal. Esto es importante desde el punto de vista clínico puesto que la espasticidad en las extremidades inferiores se puede tratar eficazmente con poca afectación de los miembros superiores y con menos reacciones adversas en el SNC causadas por los efectos en los centros cerebrales.

Toxicidad preclínica

En los estudios sobre la infusión del baclofeno por vía intratecal en forma continua (subaguda y subcrónica) realizados en dos especies (rata y perro), el examen histológico no reveló signos de irritación o inflamación locales.

Un estudio de dos años en ratas (administración oral) indicó que el baclofeno no es cancerígeno. En este mismo estudio se observó un aumento de la incidencia de quistes ováricos proporcional a la dosis y un aumento menos pronunciado de la incidencia de hipertrofia o hemorragia de las glándulas suprarrenales.

Se han detectado por palpación quistes ováricos en alrededor del 5% de las pacientes con esclerosis múltiple tratadas con Lioresal oral durante un año. En la mayoría de los casos, los quistes desaparecieron espontáneamente al continuar el tratamiento. Se sabe que aparecen espontáneamente quistes ováricos en la población femenina general.

Los ensayos de mutagenia *in vitro* e *in vivo* no revelaron efectos mutágenos.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Lioresal Intratecal es adecuado para su administración como dosis de prueba en bolo (por medio de catéter espinal o punción lumbar). Así como para la administración crónica por medio de bombas implantables para la provisión continua de solución de Lioresal® Intratecal al espacio intratecal.

Con el fin de determinar el esquema posológico óptimo, cada paciente debe recibir una fase inicial de prueba con una inyección intratecal en bolo, seguida por una muy cuidadosa adecuación individual de la dosis, antes del tratamiento de mantenimiento. Esto se debe a la gran variabilidad en la dosificación terapéutica individual efectiva.

La efectividad de Lioresal® Intratecal fue confirmada en estudios aleatorizados y controlados, llevados a cabo por Medtronic, Inc., mediante el empleo del sistema de infusión programable SynchroMed®. Experiencias adicionales fueron obtenidas por medio del sistema de infusión Infusaid®. Ambos dispositivos constituyen sistemas implantables de administración de drogas, con reservorios rellenables, que se implantan a nivel subcutáneo generalmente en la pared abdominal. Estos dispositivos se encuentran conectados a un catéter intratecal que cursa a nivel subcutáneo hasta el espacio subaracnoideo. También pueden emplearse otras bombas que han demostrado ser adecuadas para la administración intratecal de Lioresal Intratecal.

La administración intratecal de Lioresal por medio de un sistema de administración implantado sólo deberá ser efectuada por médicos con el adecuado conocimiento y experiencia. Los fabricantes brindan instrucciones específicas para la programación y/o el rellenado de la bomba implantable, que deben seguirse en forma estricta.

Fase de prueba

Antes del comienzo de la infusión crónica de Lioresal Intratecal debe comprobarse la respuesta del paciente un bolo de Lioresal Intratecal en un ensayo de prueba. La dosis de prueba en bolo de Lioresal Intratecal se administra por regla general por medio de una punción lumbar o mediante un catéter intratecal, con el fin de desencadenar una respuesta. En los adultos, la dosis de prueba inicial usual es de 25 ug ó 50 ug, y es elevada en incrementos de 25 ug, a intervalos de por lo menos 24 horas, hasta observar una respuesta de aproximadamente 4 a 8 horas de duración; la dosis debería administrarse en el curso de por lo menos un minuto mediante barbotage.

Para la dosis de prueba, se encuentran disponibles ampollas con baja concentración de 0.05 mg/ml

Cuando se administra la primera dosis debe tenerse al alcance el equipo para medidas de reanimación.

El paciente debe mostrar una reducción significativa del tono muscular y/o de la frecuencia y/o del grado de severidad de los espasmos, para ser considerado respondedor al tratamiento.

Existe una gran variabilidad en la sensibilidad al Lioresal® Intratecal. En un paciente adulto se observaron signos de sobredosis severa (coma) tras una dosis única de prueba de 25 ug.

Handwritten mark resembling a stylized 'H' or '2'.

Handwritten signature.

En pacientes que no responden a una dosis de prueba de 100 ug no se debería seguir elevando la dosis, ni se debería considerar la posibilidad de una infusión intratecal continúa.

Población pediátrica

En los pacientes de 4 a 18 años, la dosis experimental inicial administrada por punción lumbar debe ser de entre 25 y 50 μg al día, según la edad y la talla del niño. Si el paciente no responde, se puede aumentar la dosis a razón de 25 μg cada 24 horas. En los pacientes pediátricos, la dosis máxima para la fase de selección no debe sobrepasar los 100 μg diarios.

Fase de adecuación de la dosis

Tras confirmar que el paciente responde al Lioresal® Intratecal, a través de las dosis de prueba en bolo, se iniciará la infusión intratecal utilizando un sistema de administración adecuado.

Para la determinación de la dosis diaria total inicial de Lioresal® Intratecal tras implantar la bomba, se deberá duplicar la dosis de prueba con la cual se logró una respuesta positiva, administrándola durante 24 horas, a menos que la eficacia de la dosis en bolo se haya mantenido por más de 12 horas. En este caso la dosis diaria inicial será equivalente a la dosis de prueba, administrada durante 24 horas. No se deberán realizar incrementos en la dosis durante las primeras 24 horas.

Pacientes con espasticidad de origen medular: Después de las primeras 24 horas, la dosificación debería adecuarse lentamente, cada 24 horas para lograr el efecto clínico deseado, con incrementos en la dosificación de hasta un 10-30%, a fin de evitar una posible sobredosis.

Pacientes con espasticidad de origen cerebral: Después de las primeras 24 horas, la dosificación debería adecuarse lentamente, cada 24 horas para lograr el efecto clínico deseado, con incrementos en la dosificación de hasta un 5-15%, a fin de evitar una posible sobredosis.

Con las bombas programables, la dosis deberá incrementar sólo una vez cada 24 horas. En el caso de las bombas no programables con catéter de 76 cm, que aportan 1 ml/día, se recomiendan intervalos de 48 horas, para evaluar la respuesta. Si se ha aumentado significativamente la dosis diaria y no se ha logrado ningún efecto clínico, se deberá supervisar el correcto funcionamiento de la bomba y la permeabilidad del catéter.

Existe experiencia limitada con dosis mayores a 1000 ug/día.

Durante la fase de prueba y la fase de adecuación posológica inmediatamente posterior a la implantación, los pacientes deben ser cuidadosamente vigilados, en un ambiente que disponga de un equipamiento completo y personal capacitado. Se deberá disponer de equipo de reanimación para su uso inmediato en caso de reacciones adversas que amenacen la vida o sean intolerables. La implantación de las bombas sólo debería llevarse a cabo en centros experimentados, con el objeto de minimizar los riesgos en la fase perioperatoria.

Tratamiento de mantenimiento

El objetivo clínico es mantener un tono muscular tan normal como sea posible y reducir la frecuencia y el grado de severidad de los espasmos, sin provocar efectos colaterales intolerables, o adaptar la dosis hasta lograr el grado deseado de tono muscular que permita el óptimo desempeño en pacientes con espasticidad cerebral. Deberá emplearse la dosis más baja que produzca una respuesta adecuada. La mayoría de los pacientes requieren, con el transcurso del tiempo, incrementos graduales en la dosis para mantener una respuesta óptima durante el tratamiento a largo plazo, debido a una disminución en la respuesta al tratamiento o a la progresión de la enfermedad.

Conviene mantener un mínimo de espasticidad para evitar que el paciente sienta una sensación de 'parálisis'. Además, un cierto grado de tono muscular y de espasmos ocasionales puede permitir reforzar la función circulatoria y evitar la formación de trombosis venosas profundas.

En pacientes con espasticidad de origen medular, la dosis diaria podrá ser gradualmente incrementada en un 10-30%, para mantener un adecuado control de los síntomas, ajustando la velocidad de administración de la bomba y/o la concentración de Lioresal Intratecal en el reservorio. La dosis diaria podrá ser reducida en un 10-20% si los pacientes presentan efectos colaterales.

En pacientes con espasticidad de origen cerebral, la dosis diaria podrá ser gradualmente incrementada en un 5-20%, pero no más de un 20%, para mantener un adecuado control de los síntomas, ajustando la velocidad de administración de la bomba y/o la concentración de Lioresal Intratecal en el reservorio. La dosis diaria podrá ser reducida en un 10-20% si los pacientes presentan efectos colaterales.

Un súbito requerimiento de elevación considerable de la dosis sugiere una complicación en el catéter (por ejemplo, acodamiento o dislocación del catéter) o una alteración en la función de la bomba.

La dosis de mantenimiento para la infusión continua a largo plazo de Lioresal Intratecal en pacientes con espasticidad de origen medular oscila entre 12 ug/día y 2003 ug/día, si bien la mayoría de los pacientes están adecuadamente controlados con 300-800 ug/día.

En pacientes con espasticidad de origen cerebral, la dosis de mantenimiento para la infusión continua a largo plazo de Lioresal Intratecal oscila entre 22 ug/día y 1400 ug/día, con una dosis diaria media de 276 ug/día a los 12 meses, y de 307 ug/día a los 24 meses.

Durante el tratamiento a largo plazo, aproximadamente un 5% de los pacientes se vuelven refractarios a dosis cada vez más elevadas.

No existe suficiente experiencia para realizar recomendaciones seguras sobre el manejo ante el desarrollo de tolerancia al tratamiento; sin embargo, la interrupción de Lioresal Intratecal rotando a sulfato de morfina libre de conservantes por vía intratecal durante 10-14 días, ha sido descrita como una alternativa efectiva en el manejo de la tolerancia. Tras algunos días, la sensibilidad al Lioresal Intratecal puede ser restablecida; en este caso, el tratamiento debe ser reinstalado con la dosis inicial para infusión continua, seguida de una fase de adecuación de la dosis, para evitar accidentes por sobredosis. Esto debería realizarse en una unidad hospitalaria.

g
H

El control clínico periódico es necesario durante todo el período de tratamiento, a fin de evaluar requerimientos de dosis, el funcionamiento del sistema de administración, y monitorear los posibles efectos colaterales o la presencia de infección.

Población pediátrica

En los niños y adolescentes con espasticidad de origen cerebral y medular, la dosis de mantenimiento inicial para la infusión continua de Lioresal Intratecal a largo plazo es de entre 35 y 200 μg al día (dosis mediana: 100 $\mu\text{g}/\text{d}$). La dosis de mantenimiento debe adaptarse a la respuesta clínica del paciente, de modo que la dosis diaria total tiende a aumentar con el tiempo durante la terapia. Se tienen escasos antecedentes de administración de dosis mayores de 1000 $\mu\text{g}/\text{d}$.

Se dispone de muy pocos datos clínicos sobre el uso de Lioresal® Intratecal en menores de cuatro años.

Interrupción

Salvo en las emergencias por sobredosis, el tratamiento con Lioresal Intratecal siempre debe interrumpirse en forma gradual mediante reducciones sucesivas de la dosis. Nunca debe interrumpirse bruscamente la administración del medicamento.

Especificaciones para la administración

Las ampollas de Lioresal® Intratecal de 10 mg/5 ml y 10 mg/20 ml fueron desarrolladas especialmente para su aplicación por medio de bombas de infusión.

La concentración específica a utilizar dependerá de la dosis diaria total requerida, así como de la velocidad de administración de la bomba. Por favor, consulte el manual de fabricante para recomendaciones específicas.

Esquema de administración

Lioresal® Intratecal se administra generalmente en forma de infusión continua, inmediatamente tras la implantación de la bomba. Una vez que el paciente se halla estabilizado con respecto a la dosis diaria y a su estado funcional, y en caso que la bomba la permita, se podrá comenzar con un modo más complejo de administración para optimizar el control de la espasticidad en diferentes momentos del día. Por ejemplo, los pacientes que presentan un aumento de los espasmos durante la noche pueden requerir un incremento del 20% en la velocidad de infusión por hora. Las variaciones en la velocidad de infusión deberían programarse para que comiencen 2 horas antes del inicio del efecto clínico deseado.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al baclofeno o a cualquiera de los excipientes.

El medicamento no debe ser administrado por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, o epidural.



ADVERTENCIAS

Condiciones médicas

El sistema de infusión no debe implantarse hasta tanto se haya evaluado adecuadamente la respuesta del paciente a la inyección intratecal en bolo de Lioresal® Intratecal y/o la respuesta a la adecuación de la dosis. Debido a los riesgos relacionados con la administración inicial y titulación de la dosis de Lioresal® Intratecal (depresión general de las funciones del SNC, colapso cardiocirculatorio y/o depresión cardiorrespiratoria), estos pasos deben ser realizados bajo vigilancia médica y en un ambiente adecuadamente equipado, de acuerdo con las especificaciones descriptas en la sección "Posología y forma de administración". Se debería disponer de equipamiento de resucitación para su uso inmediato en caso de sobredosis grave con síntomas que amenacen la vida. Los médicos deben estar adecuadamente entrenados en la realización de terapia de infusión intratecal crónica.

Monitoreo del paciente

Luego de la implantación quirúrgica de la bomba y en particular durante la fase inicial de la actividad de la bomba, así como cada vez que se cambie la velocidad de infusión de la bomba y/o se varíe la concentración del baclofeno en el reservorio, el paciente ha de ser cuidadosamente vigilado hasta tanto se garantice que su reacción a la infusión es aceptable y suficientemente estable. El paciente, los médicos tratantes y todos los que participan del cuidado del paciente deben estar imprescindiblemente informados en grado suficiente acerca de los riesgos de este método terapéutico. Todas las personas que participan en el tratamiento y cuidado del paciente deben ser entrenadas en el reconocimiento de los signos y síntomas de sobredosis, las medidas a tomar en tal caso y el correcto cuidado ambulatorio de la bomba y del sitio de implantación.

Masa inflamatoria en la punta del catéter implantado: se han descrito casos de formación de una masa inflamatoria en la punta del catéter implantado que puede provocar una disfunción neurológica grave (p. ej., parálisis). Tales casos se han notificado en asociación con Lioresal Intratecal, pero no se han confirmado por RMN con medio de contraste o histopatología. No se han registrado casos parecidos con el baclofeno en monoterapia. Los estudios preclínicos en modelos de animales han demostrado que la formación de la masa inflamatoria guarda una relación directa con la dosis o la concentración elevada de opioides intratecales y que dicha masa no se forma cuando se administra baclofeno intratecal solo. Los síntomas más frecuentes que acompañan a la masa inflamatoria son: 1) una respuesta terapéutica disminuida (agravamiento de la espasticidad, recidiva de espasticidad cuando estaba controlada, síntomas de abstinencia, respuesta deficiente al aumento escalonado de la dosis o aumentos frecuentes o considerables de la dosis), 2) dolor, 3) déficit o disfunción neurológica. El clínico debe supervisar de forma cuidadosa al paciente en terapia intrarraquídea por si aparecen signos o síntomas neurológicos nuevos. El clínico habrá de emplear su criterio médico para elegir la forma de supervisión que mejor se ajuste a las necesidades médicas del paciente a fin de identificar los signos y síntomas prodrómicos de la presencia de una masa inflamatoria, especialmente si se utilizan preparados farmacéuticos o mezclas medicamentosas que contienen opioides. En los pacientes con signos o

síntomas neurológicos nuevos indicativos de masa inflamatoria, considérese la posibilidad de interconsulta con un neurocirujano, pues muchos de los síntomas de masa inflamatoria no difieren de los que padecen los pacientes con espasticidad grave debido a su enfermedad. En algunos casos, puede ser necesario llevar a cabo un procedimiento por imagen a fin de confirmar o descartar el diagnóstico de masa inflamatoria.

Monitoreo

Es imprescindible el control cuidadoso de las funciones respiratoria y cardiovascular durante la administración de las dosis experimentales iniciales (fase de selección), especialmente en los pacientes con enfermedad cardiopulmonar y debilidad muscular respiratoria, así como en los que reciben un tratamiento concomitante con preparados benzodiazepínicos u opiáceos, quienes son más propensos a una depresión respiratoria.

Los pacientes no deben presentar infecciones antes de la prueba exploratoria con Lioresal Intratecal, porque las infecciones sistémicas pueden interferir en la evaluación de la respuesta del paciente a los bolos de Lioresal Intratecal.

Implantación de la bomba

Antes de la implantación de la bomba, los pacientes no deberían presentar infección, puesto que una infección puede aumentar el riesgo de complicaciones quirúrgicas. Por otra parte, una infección sistémica puede dificultar la adecuación de la dosis.

La infección local o un error de colocación del catéter pueden asimismo producir fallos de administración del medicamento, lo que a su vez podría causar la retirada brusca de Lioresal Intratecal y la aparición de los síntomas asociados

Rellenado del reservorio de la bomba

El relleno del reservorio de la bomba debe ser efectuado por personal entrenado y calificado, de acuerdo con las especificaciones del fabricante de la bomba. Los intervalos entre los rellenos deben ser cuidadosamente calculados, a fin de evitar el vaciado completo del reservorio, dado que esto conduciría nuevamente a espasticidad severa.

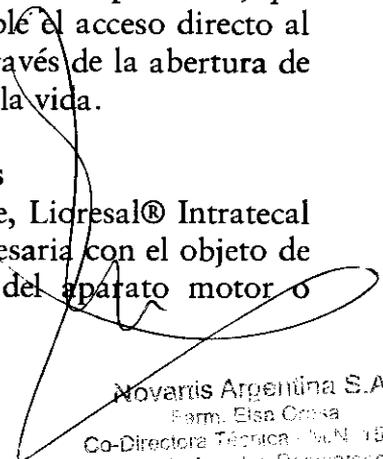
El relleno debe llevarse a cabo bajo estrictas condiciones de asepsia, con el objeto de evitar una contaminación por microorganismos e infecciones severas del SNC. Después de cada relleno y cada manipulación del reservorio de la bomba debería tener lugar una fase de observación de acuerdo con la situación clínica.

Está indicado un cuidado extremo en el llenado de la bomba implantable, que posee una abertura de acceso a través de la cual es posible el acceso directo al catéter intratecal. Una inyección directa en el catéter a través de la abertura de acceso puede conducir a una sobredosis amenazante para la vida.

Especificaciones adicionales para la adecuación de la dosis

Para evitar una debilidad excesiva y la caída del paciente, Lioresal® Intratecal debe aplicarse con cuidado cuando la espasticidad es necesaria con el objeto de mantener la postura corporal erguida y el equilibrio del aparato motor o

MA
F



cuando la espasticidad es utilizada para obtener la funcionalidad y cuidados óptimos.

Puede ser importante mantener un grado determinado de tono muscular, así como permitir espasmos ocasionales para el sostén de las funciones circulatorias y posiblemente para la prevención de una trombosis venosa profunda.

Para evitar una eventual sobredosis o interacciones medicamentosas desventajosas, debería intentarse interrumpir, bajo estricto control médico y con preferencia antes del comienzo de la infusión de Lioresal Intratecal, la medicación antiespástica oral simultánea. Sin embargo, durante el tratamiento intratecal crónico con Lioresal Intratecal debería evitarse, tanto interrumpir bruscamente la administración como reducir la dosis de los antiespásticos concomitantes.

PRECAUCIONES

Precauciones en pacientes pediátricos

En los pacientes con espasticidad debida a un traumatismo craneoencefálico, se recomienda no emprender un tratamiento a largo plazo con Lioresal® Intratecal hasta que se estabilicen los síntomas de espasticidad (es decir, por lo menos un año después de la lesión).

Los niños deben tener una masa corporal suficiente para poder recibir la bomba implantable para infusión crónica. El uso pediátrico de Lioresal® Intratecal debe prescribirlo únicamente un médico especialista que tenga la experiencia y los conocimientos necesarios para ello. Se dispone de muy pocos datos clínicos sobre el uso de Lioresal® Intratecal en niños menores de 4 años.

Precauciones en grupos particulares de pacientes

En pacientes con circulación anormal de líquido cefalorraquídeo puede ser inadecuada la difusión del medicamento y, por ende, la distribución de la acción antiespástica. Los pacientes con estados psicóticos, esquizofrenia, estados confusionales o enfermedad de Parkinson deben ser tratados con Lioresal® Intratecal con cuidado y bajo estricto control médico, puesto que bajo el tratamiento oral con Lioresal® se han observado exacerbaciones de estos estados patológicos.

Una especial precaución está indicada en los epilépticos, dado que ocasionalmente se ha informado acerca de crisis bajo sobredosis o por interrupción de Lioresal® Intratecal, así como en pacientes sometidos a la administración de dosis terapéuticas de Lioresal® Intratecal.

En pacientes con una historia de disreflexia autonómica Lioresal® Intratecal debe emplearse con cuidado. Los estímulos nociceptivos o la interrupción abrupta de Lioresal® Intratecal pueden provocar un episodio de disreflexia autonómica.

Lioresal® debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia vascular cerebral o respiratoria, ya que el baclofeno puede producir una exacerbación de estos estados.

La interacción de Lioresal® Intratecal con otras patologías básicas no relacionadas con el SNC es improbable, dado que la disponibilidad sistémica del medicamento luego de su administración intratecal es notoriamente menor que después de su administración por vía oral.

Sin embargo, experiencias con Lioresal® administrado por vía oral sugieren precaución en los estados siguientes: antecedentes de úlcera péptica, hipertonia esfinteriana preexistente y alteración de la función renal, bajo administración oral de Lioresal se produjo en raros casos una elevación de la SGOT, la fosfatasa alcalina y la glucosa en suero, por esto último debe tenerse precaución en pacientes con Diabetes Mellitus.

En el marco de estudio clínicos, varios pacientes de más de 65 años de edad fueron tratados con Lioresal® Intratecal sin que hayan surgido problemas especiales. Los pacientes de edad puede presentar más fácilmente efectos colaterales en la fase de adecuación de dosis de Lioresal® administrado por vía oral; posiblemente esto sea válido también para la administración de Lioresal® Intratecal. No obstante, puesto que las dosis deben ser adecuadas individualmente, el tratamiento de pacientes de edad no debería ofrecer problemas particulares.

Retirada

La brusca interrupción de Lioresal® Intratecal, por el motivo que sea, redundará en un aumento de la espasticidad, prurito, parestesias e hipotensión, y se acompaña de secuelas e incluso un estado hiperactivo con rápidos espasmos incontrolados, hipertermia y síntomas congruentes con un síndrome maligno por neurolépticos, es decir, con un estado mental alterado y rigidez muscular. En raras ocasiones, el cuadro empeora hasta un estado epiléptico convulsivo, rabiomíolisis, coagulopatía, fallo multiorgánico y muerte. Todos los pacientes que reciben Lioresal® Intratecal están expuestos al riesgo de retirada.

Algunas características clínicas que se asocian con la retirada de Lioresal® Intratecal pueden asemejarse a la disreflexia autónoma, la infección (sepsis), la hipertermia maligna, el síndrome maligno por neurolépticos y otros estados que se acompañan de un estado hipermetabólico o de rabiomíolisis generalizada.

Los pacientes y los cuidadores han de conocer la importancia de cumplir las visitas programadas a fin de recargar la bomba y deben aprender a distinguir los signos y síntomas de la retirada del baclofeno, especialmente los que se manifiestan en las fases tempranas del síndrome de abstinencia.

En la mayoría de los casos, los síntomas de abstinencia se manifiestan en cuestión de horas o a los pocos días de la suspensión del tratamiento con Lioresal® Intratecal. Las razones más frecuentes de la interrupción brusca del tratamiento con Lioresal® Intratecal han sido el malfuncionamiento del catéter (especialmente su desconexión), un bajo volumen de producto en el reservorio de la bomba y la descarga de las pilas de la misma; en algunos casos, un error humano ha provocado o contribuido a la interrupción. La prevención de la interrupción brusca de Lioresal® Intratecal exige prestar una atención cuidadosa a la programación y vigilancia del sistema de infusión, así como a los procedimientos y al esquema de recarga y a las señales de alarma de la bomba.

Deben seguirse estrictamente las instrucciones específicas de los fabricantes para programar o recargar la bomba implantable.

Interacciones

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Grossa

Co-Directora Técnica - M.N. 45.575
Gte. de Asesoría Regulatoria
Apoderada

No se dispone de una cantidad suficiente de experiencias sistemáticas acerca del empleo de Lioresal Intratecal en combinación con otras medicaciones como para predecir interacciones medicamentosas específicas.

La administración combinada de morfina y Lioresal® intratecal condujo en un caso a hipotensión. No puede excluirse que tal combinación lleve asimismo a disnea u otros síntomas relacionados con el SNC.

Hasta el presente no se investigó la administración simultánea de Lioresal® Intratecal y otras medicaciones administradas por vía intratecal, de modo que no existen informaciones referida a la seguridad de una combinación de ese tipo.

El alcohol y otras sustancias o medicamentos con acción depresora sobre el SNC pueden reforzar la acción de Lioresal® Intratecal.

En el caso de tratamiento oral concomitante con Lioresal®, los antidepresivos tricíclicos pueden potenciar el efecto de Lioresal® y provocar así una notoria hipotonía muscular. Es indicado tener cautela al emplear Lioresal® Intratecal combinado con antidepresivos tricíclicos. Puesto que bajo tratamiento simultáneo con Lioresal® por vía oral y antihipertensivos es de esperar un mayor aumento de una posible disminución de la presión sanguínea, ésta debe ser vigilada y las dosis de los antihipertensivos deben ser adecuadas según corresponda.

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. El baclofeno atraviesa la barrera placentaria.

Lioresal Intratecal no debería emplearse durante el embarazo, salvo que las posibles ventajas para la madre superasen a los posibles riesgos para el feto.

Lioresal® administrado oralmente demostró aumentar la incidencia de anfaloceles (hernias vertebrales) en fetos de ratas a las cuales se le administró aproximadamente 13 veces la dosis máxima oral recomendada para humanos (en una base de mg/kg). Esta anomalía no fue vista en ratones o conejos.

Lactancia

En madres que ingieren Lioresal® oral en dosis terapéuticas, la sustancia activa, pasa a la leche materna en cantidades tan pequeñas que no deben esperarse efectos indeseados en el lactante.

No se sabe si en madres que amamantan y reciben Lioresal® Intratecal aparecen cantidades comprobables del medicamento en la leche materna.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas

Bajo tratamiento con Lioresal® Intratecal apareció somnolencia en algunos pacientes. Los pacientes deberían ser prevenidos respecto de la conducción de automóviles, el manejo de máquinas peligrosas o actividades que puedan hacerse peligrosas por una atención disminuida.

EFECTOS ADVERSOS

En muchos casos, la relación causal entre los episodios observados y la administración de Lioresal® Intratecal no puede comprobarse de modo confiable, puesto que muchos de los episodios indeseados descritos aparecen, como se sabe, en relación con la patología básica a tratar. Sin embargo,

algunos de las reacciones más frecuentemente reportadas -somnolencia, mareos, cefalea, náuseas, hipotensión, hipotonía- parecen relacionarse con el fármaco.

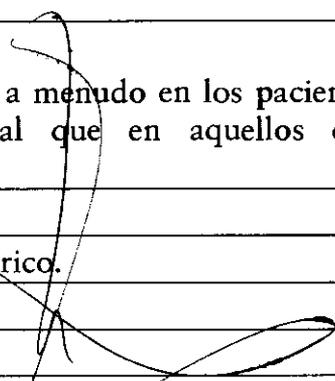
Algunos de los eventos adversos descriptos abajo han sido reportados en pacientes con espasticidad de origen espinal, pero podrían ocurrir también en pacientes con espasticidad de origen cerebral. Los eventos adversos más frecuentes en cada población se indican debajo.

Las reacciones adversas (Tabla 1) se clasificaron en orden de frecuencia de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$), incluyendo los informes aislados.

Tabla 1

Sistema nervioso central	
Muy frecuentes:	Somnolencia.
Frecuentes:	Sedación, mareo o ligero aturdimiento, convulsiones, cefalea, parestesia, trastornos de la acomodación visual o vista borrosa o vista doble, trastornos del habla, letargo, astenia, depresión respiratoria, insomnio, confusión/desorientación, ansiedad/agitación, depresión.
Infrecuentes:	Hipotermia, nistagmo, disfagia, ataxia, trastornos de la memoria, ideas suicidas e intentos de suicidio, euforia, disforia, alucinaciones, reacción paranoica. Las convulsiones y la cefalea ocurren más a menudo en los pacientes con espasticidad de origen cerebral que en aquellos con espasticidad de origen medular.
Aparato cardiovascular	
Frecuentes:	Hipotensión.
Infrecuentes:	Hipertensión, bradicardia, trombosis venosa profunda, rubor cutáneo, palidez.
Aparato respiratorio	
Frecuentes:	Disnea, bradipnea, neumonía.
Aparato digestivo	
Frecuentes:	Náuseas/vómito, estreñimiento, boca seca, diarrea, falta de apetito, aumento de la salivación.
Infrecuentes:	Deshidratación, íleo, disgeusia. Las náuseas y el vómito ocurren más a menudo en los pacientes con espasticidad de origen cerebral que en aquellos con espasticidad de origen medular.
Piel y anexos	
Frecuentes:	Urticaria/prurito, edema facial o periférico.
Infrecuentes:	Alopecia, diaforesis.
Aparato renal y urinario	

9
4



Frecuentes	Incontinencia urinaria, retención de orina. La retención de orina ocurre más a menudo en los pacientes con espasticidad de origen cerebral que en aquellos con espasticidad de origen medular.
Sistema osteomuscular	
Muy frecuentes:	Hipotonía muscular.
Frecuentes:	Hipertonía muscular.
Sistema reproductor	
Frecuentes:	Disfunción sexual.
Generales	
Frecuentes:	Dolor, fiebre o escalofríos.
Raras:	Síntomas de abstinencia potencialmente mortales por fallo de administración del fármaco

Los episodios indeseados en relación con el sistema de perfusión (por ejemplo (masa inflamatoria en la punta del catéter, dislocación del catéter con posibles complicaciones, infección en el sitio de implantación, meningitis, sobredosis por manejo erróneo del aparato) No se puede descartar que algunos de esos casos guardaran una relación causal con el baclofeno.

SOBREDOSIFICACIÓN

Durante todo el tratamiento debe prestarse atención a los síntomas de sobredosificación, en particular durante la fase de prueba y en la fase de adecuación de dosis, así como en caso de nuevo uso de Lioresal Intratecal, luego de una interrupción del tratamiento.

Los signos de sobredosis pueden surgir en forma repentina o progresivamente.

Síntomas de sobredosis: hipotonía muscular pronunciada, somnolencia, vahídos, mareos, sedación, convulsiones, pérdida de la conciencia, hipersalivación, náuseas y vómitos.

En casos de sobredosificación severa se presentan depresión respiratoria, apnea y coma. La sobredosificación severa puede ser por ejemplo consecuencia de aporte involuntario del contenido del catéter durante una supervisión de la permeabilidad o de la posición del catéter. Otras causas posibles de sobredosificación son los errores de programación, la elevación extremadamente rápida de la dosis, la administración oral simultánea de Lioresal® o un trastorno en el funcionamiento de la bomba.

Tratamiento

No se conoce un antídoto específico para el tratamiento de la sobredosis del Lioresal intratecal. En general, deben llevarse a cabo las medidas siguientes:

1. Extracción de la solución de Lioresal® remanente en la bomba, de inmediato.
2. Los pacientes con depresión respiratoria deben ser intubados en caso necesario por el tiempo requerido para que el medicamento sea eliminado.

Handwritten marks: a circled 'a' and a signature.

Algunos informes anecdóticos sugieren que la fisostigmina administrada por vía intravenosa puede abolir los efectos sobre el SNC, en particular la somnolencia y la depresión respiratoria.

Con todo, en caso de administración intravenosa de fisostigmina está indicada la cautela, dado que fue relacionada con el desencadenamiento de convulsiones, bradicardia y trastornos en la conducción de estímulos a nivel cardíaco.

En pacientes adultos, a modo de prueba puede administrarse una dosis total de 1-2 mg de fisostigmina en el curso de 5-10 minutos por vía intravenosa. Durante ese tiempo, los pacientes deben ser cuidadosamente vigilados. En caso de respuesta, pueden administrarse para el mantenimiento de la respiración y de la vigilia dosis repetidas de 1 mg a intervalos de 30-60 minutos.

En pacientes pediátricos, se puede ensayar una dosis de 0,02 mg/kg de fisostigmina, administrada por vía intravenosa a una velocidad máxima de 0,5 mg/minuto. La dosis puede ser repetida a intervalos de 5-10 minutos hasta obtener un efecto terapéutico o hasta alcanzar una dosis máxima de 2 mg.

En ciertas circunstancias, la fisostigmina no es efectiva contra una sobredosis muy severa, de modo que puede ser necesario el sostén de la función respiratoria. En caso de que no esté contraindicada la punción lumbar, debería intentarse la extracción de 30-40 ml de líquido cefalorraquídeo en la fase inicial de la intoxicación, como modo de reducir la concentración de baclofeno en el líquido cefalorraquídeo.

Se debe proporcionar apoyo a la función cardiovascular. En caso de convulsiones debe administrarse cuidadosamente diazepam por vía intravenosa.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

INCOMPATIBILIDADES

Como regla general, las ampollas conteniendo Lioresal® para administración intratecal no deberán ser mezcladas con otras soluciones para infusión o inyección.

La dextrosa ha demostrado ser incompatible, debido a una reacción química con el baclofeno.

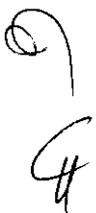
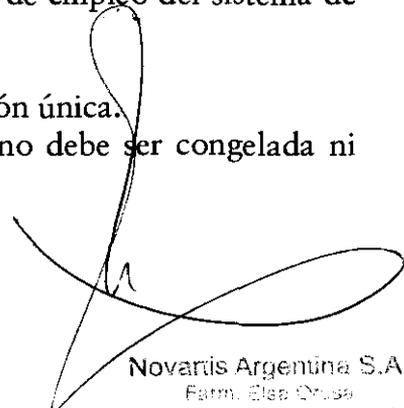
Instrucciones para su empleo

Lioresal® Intratecal está indicado para la inyección intratecal y la infusión intratecal continua, de acuerdo con las prescripciones de empleo del sistema de infusión.

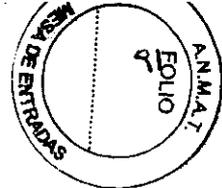
Cada ampolla está determinada para una administración única.

La solución sobrante debe descartarse. La solución no debe ser congelada ni esterilizada mediante calor.

Especificaciones de administración



8166



La concentración específica que debe utilizarse depende de la dosis diaria total requerida, así como de la velocidad de administración de la bomba. Consulte las recomendaciones específicas en el manual del fabricante.

Instrucciones para la dilución

Para los pacientes que requieran diluciones diferentes de las 50 ug/ml, 500 ug/ml ó 2000 ug/ml, Lioresal® Intratecal debe ser diluido bajo condiciones de asepsia con solución estéril de cloruro de sodio para inyección, libre de sustancias conservantes.

Sistemas de infusión del medicamento

Para la administración prolongada de Lioresal Intratecal se usan diversos sistemas de infusión del medicamento.

A ellos pertenecen el sistema de infusión programable SynchroMed®, fabricado por Medtronic® y el sistema de infusión Infusaid®.

En ambos casos se trata de sistemas implantables de infusión de medicación con un reservorio rellenable, que se implantan bajo anestesia general o anestesia local a nivel subcutáneo, por regla general en la pared abdominal. Ambos sistemas están ligados a un catéter intratecal que conduce subcutáneamente al espacio subaracnoideo. Los detalles acerca de estos sistemas de infusión de medicaciones son brindados por los fabricantes.

Antes de utilizar otros sistemas debe confirmarse que sus especificaciones técnicas, incluyendo la estabilidad química de baclofeno en el reservorio, cumplan los requisitos para el uso intratecal de Lioresal®.

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Lea, por favor atentamente esta información sobre el producto ya que contiene datos importantes para usted o su hijo. Esta sección no contiene toda la información sobre Lioresal Intratecal y no busca reemplazar las instrucciones de su médico. Ante cualquier duda, consulte a su médico, enfermera o farmacéutico.

¿QUE ES LIORESAL INTRATECAL?

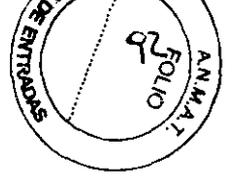
Lioresal Intratecal contiene una sustancia activa llamada baclofeno. Está disponible en forma de ampollas (todas las cantidades se expresan en miligramos, o sea mg).

La solución que contienen las ampollas, se inyecta o infunde en su espalda (médula espinal) utilizándose para ello una bomba especial. A partir de dicha bomba, implantada subcutáneamente, es liberada una cantidad constante de medicamento hacia su médula espinal a través de un pequeño tubo.

Lioresal® pertenece al grupo de fármacos denominados relajantes musculares. Es fabricado por Novartis en Suiza.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orzúa
Co-Directora Técnica - M.B. 15.578
Gte. de Asuntos Regulatorios
ApoDERADA

3 1 6 0



¿QUE EFECTO PRODUCE LIORESAL INTRATECAL?

Lioresal Intratecal se utiliza en adultos y niños mayores de 4 años de edad para reducir la tensión excesiva en sus músculos (espasmos) que se produce en varias enfermedades como, esclerosis múltiple, enfermedades y lesiones de la médula espinal y ciertos trastornos cerebrales.

Debido al efecto beneficioso sobre las contracciones musculares y el consecuente alivio del dolor, Lioresal® mejora su movilidad, le facilita el desempeño de sus actividades cotidianas y hace más fácil la fisioterapia.

ANTES DEL TRATAMIENTO CON LIORESAL® INTRATECAL

Lioresal® Intratecal es adecuado para muchos pacientes con espasmos musculares, pero no para todos. Por tanto, infórmele a su médico si Ud.:

- ha sufrido con anterioridad alguna sensibilidad inusual (eritema u otros posibles signos de alergia) al baclofeno, p.ej. Lioresal en forma de comprimidos,
- Sufre ciertas afecciones mentales acompañadas de confusión
- Enfermedad de Parkinson.
- Sufre epilepsia (ataques),
- Tiene o ha tenido trastornos cardíacos
- Tiene trastornos renales,
- Tiene problemas respiratorios
- Tiene dolor agudo de estómago o intestinos.
- Tiene alteraciones circulatorias en el cerebro
- Ha sufrido anteriormente y en forma súbita de hipertensión arterial, ansiedad, sudoración excesiva, escalofríos, cefalea pulsátil, y pulso inusualmente lento debido a una excesiva reacción de su sistema nervioso a estímulos tales como distensión de la vesícula biliar e intestinos, irritación de la piel, y dolor.

Medicamentos o sustancias que pueden interferir con la acción de Lioresal® Intratecal

Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento al mismo tiempo que Lioresal® Intratecal. Esto es particularmente importante para los siguientes medicamentos:

- medicamentos para tratar la presión sanguínea elevada
- Medicamentos que lo ayudan a dormir o calmarse
- Medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central.

Su médico podría cambiar la dosis, retirar alguno de los medicamentos, o tomar algún otro tipo de precaución. Esto se refiere tanto a los medicamentos que se venden bajo receta como a los de venta libre.

No ingiera bebidas alcohólicas durante el tratamiento con Lioresal® Intratecal.

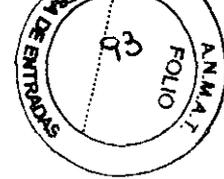
Qué sucede si está embarazada o amamantando

[Handwritten marks]

[Handwritten signature]

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elisa Orusa
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
 Gte. de Asesoría Regulatorias
 Apoderada

2 1 6 6



Las mujeres deberán informar a su médico si están embarazadas, piensan quedar encinta o están amamantando. El médico decidirá si Ud. debe recibir Lioresal® Intratecal en tales situaciones especiales.

El Lioresal® pasa a la leche materna en cantidades mínimas. Consulte a su médico sobre la lactancia.

Si Ud. conduce vehículos o maneja máquinas

Lioresal® Intratecal puede producirle somnolencia, mareos, trastornos de la visión, o torpeza o inestabilidad en algunas personas. Si le ocurre esto, no conduzca automóviles ni utilice maquinarias, ni realice ninguna tarea que requiera su completa atención.

COMO DEBE UTILIZAR LIORESAL ®INTRATECAL

Lioresal® Intratecal sólo puede ser administrado por médicos experimentados mediante inyección directa o infusión en la espalda (médula espinal), para lo cual es necesario un equipo especial. Por ello será necesaria una hospitalización, al menos al comienzo de la terapéutica.

En un primer estadio, el médico comprobará a través de dosis únicas de prueba si Lioresal es capaz de mejorar sus espasmos musculares. De ser así, le será implantada a Ud. bajo la piel una bomba que permite la liberación continua de pequeñas cantidades del medicamento.

Pueden ser necesarios varios días para determinar la dosis óptima del fármaco adecuada a su situación individual, y serán esenciales los controles estrictos de su médico. Una vez establecido el tratamiento óptimo, es muy importante que su médico controle sus progresos y el funcionamiento de la bomba en visitas regulares.

Es de máxima importancia que Ud. acuda oportunamente a las citas previstas para rellenar la bomba, porque sino pueden volver a producirse los espasmos por que no esta recibiendo una dosis lo suficientemente elevada de Lioresal® intratecal. La espasticidad puede no mejorar o puede empeorar como resultado.

Si experimenta Ud. una reaparición gradual o súbita de los espasmos, póngase en contacto inmediatamente con su médico.

Retiro de Lioresal® intratecal

- Acuda a sus citas para rellenar la bomba para mantenerla cargada
- No suspensa repentinamente el uso de Lioresal® intratecal

Si debe detener el us del medicamento por cualquier razón, su médico reducirá la dosis gradualmente para evitar los efectos adversos. El retiro repentino de Lioresal® intratecal o su reducción rápida puede causar efectos adversos serios los cuales en pocos y raros casos han sido fatales.

Por esta razón, es muy importate que usted, o aquellos cuidando de usted sean capaces de reconocer la signos de retiro de Lioresal® intratecal. Esto puede ocurrir repentinamente o lentamente por ejemplo por que la bomba no está

A
4

funcionando correctamente debido a problemas con la batería, con el catéter o disfunciones de alarma.

Los signos de retiro son:

- Espasmos musculares severos (tono muscular elevado)
- Dificultad para mover los músculos
- Incremento del ritmo cardíaco o pulso
- Cosquilleo en las manos o pies
- Ansiedad
- Temperatura elevada
- Condiciones mentales alteradas como agitación, confusión, alucinaciones, pensamiento, comportamiento anormal o convulsiones.

Si usted tiene alguno de los síntomas mencionados contacte a su médico inmediatamente. Estos signos pueden seguirse de efectos adversos más serios si no los trata inmediatamente.

Qué sucede si ha recibido una sobredosificación

Es muy importante para Ud. y para quienes le atienden, reconocer los síntomas de sobredosificación que pueden aparecer tanto de manera súbita como insidiosa, p.ej. por un mal funcionamiento de la bomba.

Los síntomas de sobredosificación son: debilidad muscular inusual, somnolencia, mareos/vahídos, salivación excesiva, náuseas o vómitos, dificultad respiratoria, convulsiones (crisis epilépticas), pérdida de conciencia, temperatura corporal baja anormal. Informe a su médico inmediatamente si presenta estos síntomas.

¿QUE EFECTOS SECUNDARIOS PUEDE PRODUCIR LIORESAL® INTRATECAL?

Como todos los medicamentos, Lioresal® Intratecal puede causar, además de los efectos deseados, efectos indeseados. Estos últimos se dan más a menudo al comienzo del tratamiento, cuando está Ud. hospitalizado, pero también pueden manifestarse en forma más tardía. Se sabe que muchos de los efectos indeseados ocurren en asociación con el problema médico específico que usted padece y por el cual está siendo tratado.

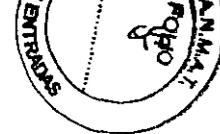
Los siguientes efectos indeseados pueden presentarse y deberán ser evaluados por su médico:

Más comunes:

Somnolencia, tono muscular disminuido o excesivo, cefaleas, convulsiones (crisis epilépticas), mareos/vahídos, hormigueo en manos y pies, visión borrosa/visión doble, dificultad en el habla, fatiga, sensación de falta de aire o respiración inusualmente lenta o dificultad respiratoria, neumonía, insomnio, confusión, sensación de ansiedad, nerviosismo o inquietud inusuales, sensación de depresión, presión arterial baja, tumefacción de los tobillos, pies o pantorrillas, náuseas y/o vómitos, constipación, diarrea, sequedad de boca, apetito disminuido, salivación excesiva, problemas urinarios, dificultades sexuales, erupción cutánea y/o picazón, dolor, fiebre/escalofríos.

Menos comunes:

8166



Deterioro de la coordinación muscular, movimientos oculares continuos incontrolables y rítmicos, dificultad para tragar, deterioro de la memoria, cambios del ánimo o mentales, alucinaciones (ver o escuchar cosas que no están presentes), pulso inusualmente lento, presión arterial elevada, rubor cutáneo, palidez, cara hinchada, gusto disminuído, pérdida de cabello, sudoración excesiva, temperatura corporal anormalmente baja, dolor abdominal/distensión abdominal.

Algunos efectos adversos pueden estar asociados al sistema de administración. Si Ud. nota cualquier otro efecto no descripto arriba, consulte con su médico.

Condiciones de almacenamiento

Protéjase del calor (guárdese a menos de 30°C). No congelarlo.

Otra información importante

Este medicamento le ha sido recetado sólo para su problema médico particular. No lo dé a otras personas ni lo use para a otros problemas.

“Mantener fuera del alcance y vista de los niños”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 34.362

®Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

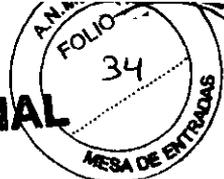
Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

CDS: 16/07/2010

Novartis Argentina S.A.
Farm. Eliza Orta
Co-Directora Técnica - A.M.N. 9.578
Ote. de Asesor. Regulatorios
Apoderada



ORIGINAL

8166

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

**LIORESAL®
BACLOFENO**

Comprimidos ranurados / Comprimidos
Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA

Cada comprimido ranurado contiene:

Baclofeno.....10,0 mg
Excipientes: dióxido de silicio, celulosa microcristalina PH 101, celulosa microcristalina PH 102, almidón de maíz, povidona K30, estearato de magnesio.....C.S.

Cada comprimido contiene:

Baclofeno.....25,0 mg
Excipientes: celulosa microcristalina, almidón de trigo, povidona, estearato de magnesio.....C.S.

ACCION TERAPEUTICA

Antiespástico. Código ATC: M03B X01

INDICACIONES

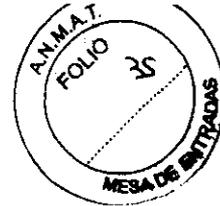
Espasticidad de la musculatura estriada en la esclerosis múltiple. Estados espásticos en las mielopatías de etiología infecciosa, degenerativa, traumática, neoplásica o desconocida, por ejemplo, parálisis espinal espasmódica, esclerosis lateral amiotrófica, siringomielia, mielitis transversa, paraplejía traumática o paraparesia y compresión de la médula espinal; espasmos musculares de origen cerebral, , así como tras daño apoplético y afecciones cerebrales neoplásicas o degenerativas.

Población pediátrica (0<18 años de edad)

Lioresal® está indicado para el tratamiento sintomático de espasmos de origen cerebral, especialmente en caso de parálisis cerebral infantil, así como también después de un accidente cerebrovascular o en presencia de enfermedad cerebral neoplásica o degenerativa.

Lioresal® también esta indicado para el tratamiento sintomático de espasmos musculares que ocurren debido a enfermedades de la médula espinal de origen infeccioso, degenerativo, traumático, neoplásico o desconocido como esclerosis múltiple, parálisis espinal espasmódica, esclerosis lateral amiotrófica, siringomielia, mielitis transversa, paraplejía traumática o paraparesia y compresión de la médula espinal.[102]

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elso Orsá
Co-Directora Técnica - Mtd. 16.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



8 9 7 7 7

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Farmacodinamia

Lioresal® es un antiespástico de acción medular muy eficaz. El baclofeno deprime la transmisión monosináptica y polisináptica de los reflejos en la médula espinal mediante la estimulación de los receptores de tipo GABA_B; a su vez, esta estimulación inhibe la liberación de glutamato y aspartato, que son aminoácidos excitatorios.

El baclofeno no afecta a la transmisión neuromuscular. El baclofeno ejerce un efecto antinociceptivo. En las enfermedades neurológicas acompañadas de espasmos de los músculos del esqueleto, los efectos clínicos de Lioresal® se traducen en un efecto beneficioso en las contracciones musculares reflejas y en un alivio notable de los espasmos dolorosos, el automatismo y el clonus. Lioresal® mejora la movilidad del paciente, facilitando la ejecución de las actividades diarias (incluido el cateterismo) y la fisioterapia. También se han observado la prevención y la cicatrización de las úlceras de decúbito, así como una mejoría del patrón de sueño (debido a la desaparición de los espasmos musculares dolorosos) y de la función vesical y esfinteriana como efectos indirectos del tratamiento con Lioresal®, que suponen una mejora de la calidad de vida del paciente.

El baclofeno estimula la secreción de ácido gástrico.

Farmacocinética

Absorción

El baclofeno se absorbe rápida y totalmente en el tubo digestivo.

Tras la administración oral de dosis únicas de 10, 20 y 30 mg de baclofeno, se registraron concentraciones plasmáticas máximas medias de alrededor de 180; 340 y 650 ng/mL, respectivamente, al cabo de 0,5-1,5 horas. Las correspondientes áreas bajo la curva de las concentraciones plasmáticas respecto al tiempo (AUC) son proporcionales a la dosis.

Distribución

El volumen de distribución del baclofeno es de 0,7 L/Kg y el índice de unión a proteínas es de alrededor de un 30%. El principio activo alcanza en el líquido cefalorraquídeo concentraciones aproximadamente 8,5 veces menores que en el plasma.

Biotransformación

El baclofeno se metaboliza sólo en un grado leve. Su desaminación produce el ácido beta-(p-clorofenil)-4-hidroxitútrico, que es el metabolito principal, además de farmacológicamente inactivo.

Eliminación/Excreción

La vida media de eliminación plasmática del baclofeno es por término medio de 3-4 horas. El baclofeno se excreta en gran medida en forma inalterada. En 72 horas aproximadamente, el 75% de la dosis se excreta por los riñones, cerca del 5% de esta cantidad como metabolitos. El resto de la dosis, incluido el 5% constituido por metabolitos, se excreta en las heces.

816

Características en los pacientes

La farmacocinética del baclofeno en los ancianos es prácticamente la misma que en los jóvenes.

Datos sobre toxicidad preclínica

Los datos experimentales obtenidos hasta la fecha indican que el baclofeno carece de potencial carcinógeno ni mutágeno.

En ratas hembra tratadas con baclofeno durante dos años se observó un aumento aparentemente proporcional a la dosis en la incidencia de quistes de ovario y de aumento del tamaño y de hemorragias en las glándulas suprarrenales con la dosis máxima utilizada (50-100 mg/Kg).

POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

El tratamiento se iniciará siempre con dosis bajas de Lioresal® que se incrementarán gradualmente. Se recomienda la dosis mínima capaz de proporcionar una respuesta óptima. La dosis diaria óptima se adaptará individualmente a las necesidades del paciente, de tal modo que se aminoren el clonus, los espasmos de flexores y extensores y la espasticidad, pero evitando en lo posible los efectos secundarios.

Para evitar una debilidad excesiva y las caídas, Lioresal® se empleará con precaución cuando la espasticidad sea necesaria para mantener la postura erguida y el equilibrio en la locomoción o cuando la espasticidad se utilice para mantener la función. Puede ser importante mantener cierto grado de tonicidad muscular y permitir que se produzcan espasmos ocasionales para contribuir a apoyar la función circulatoria.

Lioresal® se ingerirá durante las comidas con un poco de líquido.

Si no se observa ningún beneficio a las 6 a 8 semanas de llegar a la dosis máxima, se debe valorar la continuación del tratamiento con Lioresal®.

Adultos

El tratamiento se iniciará con una dosis de 15 mg/día, preferentemente dividido en 2-4 tomas que, a efectos de un ajuste apropiado de la dosis, se aumentará después cada 3 días a razón de 15 mg/día hasta alcanzar la dosis diaria necesaria. En ciertos pacientes que reaccionan sensiblemente a los medicamentos puede ser aconsejable empezar con una dosificación diaria baja (5 mg ó 10 mg) y elevarla más gradualmente. La posología óptima suele oscilar entre 30 mg y 80 mg al día. Pueden administrarse a pacientes hospitalizados cuidadosamente controlados dosis diarias de 100-120 mg.

Niños y Adolescentes (0 a 18 años de edad)

El tratamiento deberá iniciarse normalmente con una dosis muy baja (de aproximadamente 0,3 mg/Kg al día) preferiblemente dividida en 2-4 tomas. Por tanto, los comprimidos de Lioresal® no son adecuados para niños de menos de 33 Kg de peso.

La posología se aumentará precavidamente a intervalos de alrededor de 1 semana, hasta que sea suficiente para las necesidades individuales del niño.

Las dosis diarias usuales para la terapéutica de mantenimiento oscilan entre 0,75 y 2 mg/Kg de peso corporal. La dosis diaria total no debe exceder un máximo de 40 mg/día en niños menores de 8 años de edad. En niños de más de 8 años de edad se les puede administrar una dosis máxima diaria de 60 mg/día.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, Lioresal® se administrará con precaución y a dosis más bajas. En los pacientes sometidos a hemodiálisis crónica, están elevadas las concentraciones plasmáticas de baclofeno, por lo que deberá elegirse una dosificación particularmente baja de Lioresal®, es decir, unos 5 mg diarios.

Lioresal® sólo se administrará a los pacientes con insuficiencia renal terminal cuando los beneficios superen a los riesgos. Se vigilará estrechamente a estos pacientes para diagnosticar rápidamente los signos o síntomas de toxicidad tempranos (p. ej., somnolencia, letargo) (ver "ADVERTENCIAS" y "SOBREDOSIFICACION").

Ancianos y pacientes con estados espásticos de origen cerebral

Debido a que los efectos adversos son más frecuentes en los pacientes ancianos o en los enfermos con estados espásticos de origen cerebral se recomienda una dosificación extremadamente cautelosa y someterlos a una vigilancia apropiada.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al baclofeno o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso

Los pacientes que sufran trastornos psicóticos, esquizofrenia, trastornos depresivos o maníacos, estados de confusión o enfermedad de Parkinson deberán ser tratados precavidamente con Lioresal® y mantenidos bajo estrecha vigilancia, ya que pueden producirse exacerbaciones de estos estados.

Epilepsia

Habrà que prestar particular atención a los pacientes que se sabe padecen epilepsia, ya que puede darse un descenso del umbral para las convulsiones y se han comunicado crisis convulsivas ocasionales relacionadas con la interrupción de Lioresal® o con una sobredosificación del mismo. Se mantendrá una terapéutica anticonvulsiva adecuada y se vigilará cuidadosamente al paciente.

Otros

Lioresal® se empleará con precaución en los pacientes con úlcera péptica o antecedentes de la misma, así como en los que sufran afecciones cerebrovasculares o insuficiencia respiratoria o hepática.

Población pediátrica

Hay datos clínicos limitados del uso de Lioresal® en niños menores de un año de edad.

Insuficiencia renal

Lioresal® se usará con cautela en los pacientes con insuficiencia renal y sólo se administrará a los pacientes con insuficiencia renal terminal cuando los beneficios superen a los riesgos (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION-MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Se requiere especial cautela al combinar Lioresal® con fármacos o medicamentos que puedan alterar de forma significativa la función renal. Se vigilará la función renal estrechamente, ajustando la dosis diaria de Lioresal® en consonancia para prevenir la toxicidad por baclofeno.

Además de suspender el tratamiento, podría considerarse el uso de hemodiálisis como tratamiento alternativo para los pacientes con toxicidad grave por baclofeno. La hemodiálisis elimina de forma eficaz el baclofeno del organismo, alivia los síntomas clínicos de sobredosis y reduce el tiempo de recuperación en estos pacientes.

Trastornos urinarios

Bajo el tratamiento con Lioresal® pueden mejorar los trastornos neurógenos que afectan al vaciado de la vejiga. En pacientes con hipertonia del esfínter preexistente puede producirse una retención aguda de orina; el preparado se empleará con cuidado en tales casos.

Tests de laboratorio

Puesto que se han registrado en raras ocasiones valores aumentados de SGOT, fosfatasa alcalina y niveles de glucosa en el suero, se efectuarán periódicamente los análisis de laboratorio pertinentes en los enfermos con afecciones hepáticas o diabetes mellitus, a fin de asegurarse de que no se trata de alteraciones de las enfermedades de base inducidas por el medicamento.

Excipientes

Los comprimidos de Lioresal® 25 mg contienen almidón de trigo. El almidón de trigo puede contener gluten, pero sólo en pequeñas cantidades. Por tanto, se considera que los comprimidos de Lioresal® son inocuos para los celíacos.

Interrupción súbita

Se han comunicado ansiedad y estados de confusión, alucinaciones, estados psicóticos, maníacos o paranoides, convulsiones (estado epiléptico), disquinesia, taquicardia, hipertermia y, como fenómeno de rebote, empeoramiento temporal de la espasticidad tras la suspensión abrupta de Lioresal®, especialmente después de una medicación prolongada.

Se han reportado convulsiones postnatales después de la exposición intrauterina a Lioresal® oral.

En cuanto a la formulación intratecal de Lioresal®, se ha notificado que las características clínicas de la suspensión del tratamiento pueden asemejarse a la disreflexia autónoma, a una infección (septicemia), a la hipertermia maligna, al síndrome maligno por neurolepticos o a otras enfermedades relacionadas con un estado hipermetabólico o de rabdomiólisis generalizada.

Por esta razón, la terapéutica deberá retirarse gradualmente, reduciendo la dosificación de modo progresivo (durante un período aproximado de 1-2 semanas), excepto cuando se producen emergencias por sobredosis o ha habido efectos secundarios graves.

PRECAUCIONES

Interacciones

Cuando Lioresal® se toma simultáneamente con otros fármacos que actúan sobre el SNC, con opiáceos sintéticos o con alcohol, puede darse un mayor grado de sedación (ver "Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias"). También está aumentado el riesgo de depresión respiratoria.

Es esencial un control cuidadoso de las funciones respiratoria y cardiovascular, especialmente en pacientes con afección cardiopulmonar y debilidad del músculo respiratorio.

Durante el tratamiento simultáneo con antidepresivos tricíclicos, el efecto de Lioresal® puede verse potenciado, derivándose una pronunciada hipotonía muscular.

Puesto que es probable que la medicación simultánea con Lioresal® y antihipertensores intensifique el descenso tensional, la dosificación de los antihipertensores se ajustará del modo conveniente. Se ha comunicado hipotensión en un paciente que recibía morfina y baclofeno intratecal.

Se ha comunicado la aparición de confusión mental, alucinaciones, cefaleas, náuseas y agitación en pacientes con enfermedad de Parkinson que recibían tratamiento con Lioresal® y levodopa.

Los fármacos o medicamentos que puedan afectar de manera significativa a la función renal podrán reducir la excreción de baclofeno provocando efectos tóxicos (ver "ADVERTENCIAS").

Embarazo y lactancia

Embarazo

Lioresal® cuando es administrado por vía oral ha demostrado aumentar la incidencia de onfoceles (hernia umbilical) en fetos de ratas que recibieron aproximadamente 13 veces la dosis oral máxima (en base a mg/Kg) recomendada para empleo en seres humanos. Esta anomalía no se apreció en ratones o conejos.

No existen estudios adecuados y bien controlados con mujeres embarazadas. El baclofeno cruza la barrera placentaria y no debería emplearse durante el embarazo, a no ser que el beneficio potencial compense el posible riesgo para el feto.

Un caso de reacción de discontinuación sospechada (convulsiones generalizadas) ha sido reportado en un lactante de una semana de vida en el cual su madre tomó baclofeno durante el embarazo. Las convulsiones, las cuales fueron refractarias a tratamiento anticonvulsivante estándar, cesaron dentro de los 30 minutos de administrar baclofeno al lactante.

Lactancia

En las madres que tomen Lioresal® a dosis terapéuticas, la sustancia activa pasa a la leche materna, pero en cantidades tan pequeñas que no cabe esperar efectos indeseados en el lactante.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias

Lioresal® puede provocar mareos, sedación, somnolencia y trastornos visuales (ver "REACCIONES ADVERSAS") que pueden alterar las reacciones de los pacientes. Se pedirá a los pacientes que sufran estas reacciones adversas que se abstengan de conducir vehículos o de utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas (tabla 1) se clasifican por orden decreciente de frecuencia, según la siguiente clasificación: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *poco frecuentes* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *raras* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); *muy raras* ($< 1/10000$), incluidos los informes aislados.

Los efectos secundarios se manifiestan principalmente al instituirse el tratamiento (por ejemplo, sedación, somnolencia), si se incrementa la dosis con demasiada rapidez o si se emplean dosis altas. Suelen ser de naturaleza pasajera y pueden reducirse o suprimirse disminuyendo la posología; rara vez son tan intensos que hagan necesario retirar la medicación. Es posible que los efectos secundarios sean más graves en los pacientes con antecedentes de enfermedad mental o afecciones cerebrovasculares (por ej. daño apoplético) y en los ancianos.

Puede reducirse el umbral convulsivo y aparecer convulsiones, especialmente en pacientes epilépticos.

Ciertos pacientes han tenido una mayor espasticidad muscular como reacción paradójica a la medicación.

Se sabe que muchos de estos efectos secundarios acompañan a las enfermedades subyacentes que se están tratando.

Tabla 1

Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy frecuentes:</i>	Sedación, somnolencia.
<i>Frecuentes:</i>	Depresión respiratoria, mareos, laxitud, agotamiento, estado de confusión, vértigo, cefalea, insomnio, estado de euforia exagerada, depresión, debilidad muscular, ataxia, temblores, alucinaciones, pesadillas, mialgias, nistagmo, sequedad de boca.
<i>Raros:</i>	Parestesias, disartria, disgeusia.
<i>Muy raros:</i>	Hipotermia.
Trastornos oculares	
<i>Frecuentes:</i>	Trastornos de la acomodación, trastornos visuales.
Trastornos cardíacos	
<i>Frecuentes:</i>	Reducción del gasto cardíaco.
Trastornos vasculares	
<i>Frecuentes:</i>	Hipotensión.
Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy frecuentes:</i>	Náuseas.
<i>Frecuentes:</i>	Trastornos gastrointestinales, arcadas, vómitos, estreñimiento, diarrea.
<i>Raros:</i>	Dolor abdominal.
Trastornos hepatobiliares	
<i>Raros:</i>	Función hepática anormal.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Frecuentes:</i>	Hiperhidrosis, exantema.
<i>Desconocidos:</i>	Urticaria
Trastornos renales y urinarios	
<i>Frecuentes:</i>	Polaquiuria, enuresis, disuria.
<i>Raros:</i>	Retención urinaria.
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	
<i>Raros:</i>	Disfunción eréctil.

SOBREDOSIFICACION

Signos y síntomas

Predominan los signos de depresión del sistema nervioso central, somnolencia, disminución de la conciencia, coma, depresión respiratoria.

También pueden manifestarse: confusión, alucinaciones, agitación, convulsiones, cambios en el EEG (patrón de supresión rápida y ondas trifásicas), trastornos de la acomodación, ausencia de reflejo pupilar, hipotonía muscular generalizada, mioclonía, hiporreflexia o arreflexia, vasodilatación periférica, hipotensión o hipertensión, bradicardia, taquicardia o arritmias cardíacas, hipotermia, náuseas, vómito, diarrea, hipersalivación, enzimas hepáticas aumentadas.

Puede producirse un empeoramiento del síndrome de sobredosis si se han tomado simultáneamente varias sustancias que actúan sobre el sistema nervioso central (por ej. alcohol, diazepam, antidepresivos tricíclicos).

Tratamiento

No se conoce un antídoto específico.

Se aplicarán medidas complementarias y tratamiento sintomático para complicaciones como hipotensión, hipertensión, convulsiones, trastornos gastrointestinales y depresión respiratoria o cardiovascular.

Tras la ingestión de una cantidad que pueda ser tóxica, se considerará la administración de carbón activado, especialmente durante el periodo inicial posterior a la ingestión. Se planteará la descontaminación gástrica (por ejemplo, lavado gástrico) en casos concretos, sobre todo durante el periodo inicial (60 minutos) posterior a la ingestión de una sobredosis potencialmente mortal. Antes de iniciar la descontaminación gástrica, se intubará a los pacientes en coma o que sufran convulsiones.

Dado que el fármaco se excreta principalmente por vía renal, se debe administrar líquido en cantidad abundante, si fuera posible con un diurético. La hemodiálisis (algunas veces no programada) puede ser útil en caso de intoxicación grave relacionada con insuficiencia renal (ver "ADVERTENCIAS"). En caso de convulsiones debe administrarse con precaución diazepam por vía intravenosa.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Conserve este prospecto. Es posible que necesite leerlo de nuevo.

Este medicamento sólo se le ha recetado a usted. No se lo dé a ninguna otra persona ni lo use para cualquier otra enfermedad.

Si tuviera más dudas, plantéelas al médico o al farmacéutico.

Si alguno de los efectos adversos se torna serio, o si nota alguno no mencionado en este prospecto, por favor, comuníquese a su médico.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Gross
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

QUE ES Y PARA QUE SE UTILIZA LIORESAL®

Lioresal® pertenece al grupo de fármacos denominado relajantes musculares.

Para qué se utiliza Lioresal®

Lioresal® se utiliza para reducir y aliviar la tensión excesiva en sus músculos (espasmos), que se produce en varias enfermedades como la esclerosis múltiple, afecciones y lesiones de la médula espinal y ciertos trastornos cerebrales.

Cómo actúa Lioresal®

Debido a la relajación muscular y el consiguiente alivio del dolor, Lioresal® mejora su movilidad, le facilita el desempeño de sus actividades cotidianas y hace más fácil la fisioterapia. Si tuviera alguna duda acerca de cómo actúa Lioresal® o por qué se le ha prescrito Lioresal®, consulte a su médico.

Antes del tratamiento con Lioresal®

Siga todas las instrucciones que le ha dado su médico. Quizás difieran de la información general contenida en este prospecto.

No tome Lioresal®:

- Si es alérgico (hipersensible) al baclofeno o a cualquiera de los componentes de Lioresal® que se enumeran al principio de este prospecto.

Si es alérgico, dígame a su médico y no tome Lioresal®.

Si usted cree que es alérgico, consulte a su médico.

Tenga especial precaución con Lioresal®:

- Si padece ciertas enfermedades mentales que se acompañan de confusión o depresión
- Si sufre epilepsia (convulsiones)
- Si tiene dolor agudo de estómago (úlceras) o intestino, problemas respiratorios, enfermedades renales o hepáticas o algún trastorno de la circulación cerebral.
- Si tiene una enfermedad renal. Su médico decidirá si Lioresal® es el tratamiento apropiado para usted.
- Antes de tomar Lioresal®, dígame a su médico si está tomando medicamentos para la artritis o para el dolor (ver la sección "Administración de otros medicamentos").
- Si tiene dificultad para orinar.
- Si es diabético.

Si se diera alguna de estas circunstancias en su caso, dígaselo al médico antes de tomar Lioresal®.

Administración de otros medicamentos

Sustancias que pueden interferir con los efectos de Lioresal®:

- alcohol;
- sedantes;
- medicamentos usados para tratar la depresión;
- medicamentos utilizados para tratar la hipertensión arterial;
- medicamentos usados para tratar la enfermedad de Parkinson;
- medicamentos para la artritis o el dolor.

Dígale al médico o al farmacéutico si está tomando o ha recibido recientemente otros medicamentos. Acuérdesese también de los medicamentos que no le haya recetado el médico (de venta libre).

Toma de Lioresal® con comida y bebida

Tome Lioresal® durante las comidas y trague los comprimidos con algo de líquido. No debe beber alcohol mientras siga tratamiento con Lioresal®.

Ancianos o personas con espasmos musculares causados por una enfermedad cerebral

Si pertenece a alguno de estos grupos, puede sufrir más reacciones adversas. Por tanto, el médico controlará adecuadamente y es posible que adapte la dosis de Lioresal® que usted debe tomar.

Uso de Lioresal® en los niños y adolescentes

Lioresal® es adecuado para los niños con un peso menor a 33 Kg.

Mujeres embarazadas y lactantes

Pida consejos a su médico antes de tomar cualquier medicamento.

No debe usar Lioresal® durante el embarazo a no ser que el médico le recomiende que lo haga. Indíquelo al médico si está embarazada o pretende estarlo. El médico le comentará los posibles riesgos del tratamiento con Lioresal® durante el embarazo.

Lioresal® se secreta en cantidades muy pequeñas, de hacerlo, en la leche materna. Puede amamantar a su hijo siempre que el médico esté de acuerdo en su caso en particular y siempre que su hijo se someta a una vigilancia estricta para detectar la aparición de reacciones adversas.

Conducción de vehículos y uso de máquinas

En algunas personas, Lioresal® puede asociarse a mareos, somnolencia o trastornos visuales. Si esto le sucediera, no conduzca, no utilice máquinas ni desempeñe ninguna actividad que requiera mucha atención.

Información sobre algunos componentes de Lioresal®

Los comprimidos de Lioresal® contienen almidón de trigo. Lioresal® comprimidos es adecuado para los celíacos. Si tiene alergia al trigo (diferente de la celiacía), no debe tomar este medicamento.

Otras medidas de precaución

Antes de someterse a cualquier intervención quirúrgica (inclusive en el dentista) o a un tratamiento de emergencia, informe al médico de que Ud. está siendo medicado con Lioresal®.

¿COMO TOMAR LIORESAL®?

Asegúrese de que toma el medicamento de manera regular y exactamente como le ha indicado su médico. No supere la dosis recomendada.

Qué cantidad se debe tomar

Los adultos suelen comenzar el tratamiento con 15 mg diarios, preferentemente divididos en 2 a 4 tomas. Luego se aumenta la dosis gradualmente hasta que se obtienen los mejores resultados; esto puede conseguirse con dosis de 30 a 80 mg al día, divididos en 2 a 4 tomas. Es posible que el médico decida incluso recetarle una dosis mayor.

El tratamiento de los niños se ajusta a su peso. El tratamiento para los niños generalmente comienza con 0.3 mg/kg diarios, preferentemente en 2 a 4 dosis divididas. La dosis es luego gradualmente elevada hasta que sea suficiente para el requerimiento individual del niño, esto puede ser entre 0.75 y 2 mg/kg de peso corporal. Los comprimidos de Lioresal® no son adecuados para su uso en niños cuyo peso corporal se encuentre por debajo de los 33 Kg.

La dosis que le recete el médico puede ser diferente a la que aquí se indica. En ese caso, siga las instrucciones del médico.

El médico le dirá exactamente cuántos comprimidos de Lioresal® debe tomar.

Dependiendo de cómo responda al tratamiento, el médico puede indicarle que tome una dosis mayor o menor.

Cuándo debe tomar Lioresal®

Tome Lioresal® durante las comidas y trague los comprimidos con algo de líquido. Si fuera preciso, se pueden partir los comprimidos.

Tomar Lioresal® a la misma hora todos los días lo ayudará a recordar cuándo tomar su medicamento.

Cómo debe tomar Lioresal®

Asegúrese de tomar este medicamento de forma regular, exactamente como le ha indicado el médico. Esto le ayudará a obtener los mejores resultados y a reducir el riesgo de reacciones adversas.

Durante cuánto tiempo se debe tomar Lioresal®

Si ha recibido tratamiento durante 6-8 semanas y cree que **no** ha mejorado, dígaselo al médico. Éste decidirá si debe seguir tomando Lioresal®.

Continúe tomando Lioresal® como su médico se lo indique.

Si usted tiene alguna duda acerca de cuánto tiempo debe tomar Lioresal®, consulte a su médico.

Si utiliza más Lioresal® del que debe

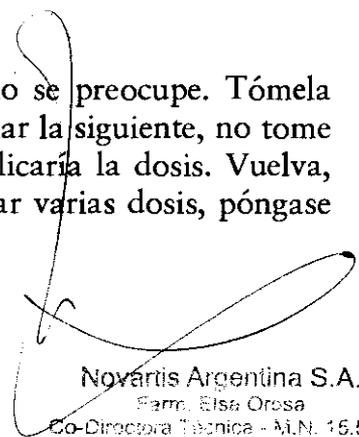
Si ha tomado muchos más comprimidos que los prescritos por el médico, llame a su médico inmediatamente. Es posible que necesite asistencia médica.

Los síntomas principales de sobredosis son: somnolencia, dificultades respiratorias, trastornos de la conciencia e inconsciencia (coma).

Pueden producirse estos otros síntomas: sensación de confusión, alucinaciones, agitación, convulsiones, visión borrosa, lasitud muscular inusual, contracción brusca de los músculos, reflejos deficientes o ausentes, tensión arterial alta o baja, frecuencia cardíaca baja, alta o irregular, temperatura corporal baja, náuseas, vómitos, diarrea o salivación excesiva.

Si se olvida de tomar Lioresal®

Si olvida tomar una dosis según el esquema posológico, **no se preocupe**. Tómela cuando se acuerde. Sin embargo, si ya casi es la hora de tomar la siguiente, no tome la olvidada junto con la que ya le toca, pues entonces duplicaría la dosis. Vuelva, simplemente, a su ritmo posológico habitual. Si olvidó tomar varias dosis, póngase en contacto con su médico.



Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



Si usted interrumpe el tratamiento con Lioresal®

No interrumpa bruscamente el tratamiento con Lioresal® sin preguntar primero al médico. El médico le dirá cuándo y cómo puede dejar de tomar este medicamento; la interrupción brusca del tratamiento puede hacer que empeore su enfermedad.

Si usted interrumpiera el tratamiento de repente, podría sufrir: nerviosismo, sensación de confusión, alucinaciones, pensamiento o comportamiento anormal, convulsiones, fasciculaciones, sacudidas o torsiones incontrolables, frecuencia cardíaca alta y temperatura corporal elevada. También puede empeorar la excesiva tensión muscular (espasmos).

POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Como todos los medicamentos, Lioresal® puede causar algunos efectos indeseados, pero no todos pueden verse afectados. Estos suelen ser leves y se producen generalmente al comienzo de la medicación. Normalmente desaparecen al cabo de unos pocos días.

Algunos efectos adversos pueden ser graves

Si sufriera alguno de estos problemas, dígaselo al médico de inmediato.

- Problemas respiratorios.
- Sensación de confusión.
- Sensación de felicidad extrema.
- Estado de ánimo triste (depresión).
- Pérdida de la coordinación que afecta al equilibrio y la marcha, a los movimientos de extremidades y ojos y al habla (signos de ataxia).
- Temblores.
- Alucinaciones.
- Pesadillas.
- Visión borrosa o trastornos visuales.
- Dificultad para respirar en reposo o al realizar alguna actividad, hinchazón de piernas y cansancio (signos de reducción del gasto cardíaco).
- Tensión arterial baja (hipotensión).
- Erupción cutánea.
- Dificultad para orinar, dolor al orinar o reducción brusca de la cantidad de orina.
- Convulsiones.
- Dolor abdominal, coloración amarilla de la piel o los ojos y cansancio (signos de hepatitis).
- Temperatura corporal baja.

Si alguno de estos efectos adversos lo afecta, dígaselo al médico de inmediato.

Otros efectos adversos son muy frecuentes

Es probable que estos efectos adversos afecten a más de 1 de cada 10 pacientes tratados.

- Letargo.
- Somnolencia.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Eiso Orca
Co-Director: Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

- Náuseas.

Si alguno de estos efectos adversos lo afecta de manera severa, dígaselo al médico.

Otros efectos adversos son frecuentes

Es probable que afecten a 1-10 de cada 100 pacientes tratados.

- Sensación de desmayo.
- Cansancio.
- Agotamiento.
- Mareos.
- Cefalea.
- Incapacidad para dormir.
- Debilidad en brazos y piernas.
- Dolor muscular.
- Movimientos oculares incontrolables.
- Boca seca.
- Trastornos digestivos.
- Arcadas.
- Vómitos.
- Estreñimiento.
- Diarrea.
- Sudoración excesiva.
- Eliminación de orina superior a lo normal.
- Enuresis nocturna.

Si alguno de estos efectos adversos lo afecta de manera severa, dígaselo al médico.

Algunos efectos adversos son raros

Es probable que afecten a 1-10 de cada 10000 pacientes tratados.

- Hormigueo o adormecimiento de las manos o los pies.
- Dificultad para hablar.
- Trastornos del gusto.
- Dolor abdominal.
- Reducción brusca de la cantidad de orina.
- Incapacidad para lograr o mantener la erección (impotencia).

Si alguno de estos problemas le afectara gravemente, dígaselo al médico.

Si usted notara cualquier efecto secundario que no se haya mencionado en este prospecto, comuníquese al médico o al farmacéutico.

PRESENTACIONES

Envase con 50 comprimidos ranurados.

Envases hospitalarios de 500 comprimidos ranurados.

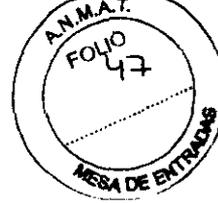
Novartis Argentina S.A.

Farm. Glaxo Orosa

Co-Directora Técnica - M.N. 15.575

Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderado

8166



CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Proteger los comprimidos del calor y la humedad. Conservar a menos de 30°C.

Incompatibilidades

No se conoce ninguna.

Salvo precisa indicación del médico no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.

"Mantener fuera del alcance y la vista de los niños"

Es un riesgo para su salud interrumpir el tratamiento o modificar la dosis indicada por su médico sin consultarlo.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Acción Social. Certificado nro. 34.362.-

Lioresal® 10 mg comprimidos ranurados

Elaborado en: Novartis Biociencias S.A., Av. Ibirama 518, Jardim. Pirajussara. Taboão da Serra - São Paulo, Brasil.

Lioresal® 25 mg comprimidos

Elaborado en: Av. Gral. Lemos 2809 - Villa de Mayo - Pdo. Malvinas Argentinas - Prov. de Buenos Aires, Argentina.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

CDS: 16/07/2010

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - A.N. 10.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada