



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-146225795-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-146225795-APN-DGA#ANMAT 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 de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LIORESAL INTRATECAL / BACLOFENO, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE INTRATECAL, BACLOFENO 0,05 mg/ml – 2 mg/ml – 0,5 mg/ml; aprobado por Certificado N° 34.362.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada LIORESAL INTRATECAL / BACLOFENO, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE INTRATECAL, BACLOFENO 0,05 mg/ml – 2 mg/ml – 0,5 mg/ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-03681749-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-03681766-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 34.362, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2023-146225795-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.01.25 17:54:14 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.25 17:54:16 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Novartis

LIORESAL® INTRATECAL BACLOFENO Inyectable intratecal

Venta bajo receta archivada

FORMULA

Cada ampolla de 20 ml (0,5 mg/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 (2 mg/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 (0,05 mg/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. Relajante muscular, otros fármacos de acción central. Código ATC: M03B X01.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Adultos

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 Lioresal® administrado por vía oral), y/o que experimentan efectos adversos 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).

Población pediátrica (4 a <18 años de edad)

Lioresal® Intratecal está 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 Lioresal® administrado por vía oral), y/o que experimentan efectos adversos intolerables a dosis orales efectivas.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción

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 ácido γ -aminobutírico (GABA), un neurotransmisor inhibitorio.

Farmacodinamia

En las enfermedades neurológicas acompañadas de espasmos del músculo estriado (como en el tétanos), 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, la hiperreflexia, el trismo y el clonus. Lioresal® mejora la movilidad del paciente, facilitando la ejecución de las actividades diarias y la fisioterapia. Baclofeno ejerce un efecto antinociceptivo, pero no altera la transmisión neuromuscular.

Los efectos susodichos dan por resultado una mejora de la ambulación, la prevención y la curación de úlceras por decúbito y una mejor calidad del sueño gracias a la eliminación de los espasmos musculares dolorosos. Además, mejora la función de la vejiga y de los esfínteres facilitando la cateterización, lo cual representa una mejora significativa de la calidad de vida del paciente.

Baclofeno demostró tener propiedades depresoras del SNC, causando sedación, somnolencia, y depresión cardiovascular y respiratoria. En los varones también ha mostrado tener un efecto inhibitorio dependiente de la dosis sobre la función eréctil mediante la estimulación de los receptores GABA_B.

Lioresal® Intratecal puede considerarse una alternativa a procedimientos neuroquirúrgicos lesivos.

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 de 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

Debido a la lenta circulación de Líquido Cefalorraquídeo (LCR) y al gradiente de concentraciones de baclofeno que se forma desde el LCR lumbar al LCR cisternal, los parámetros farmacocinéticos observados en el LCR, y como se especifica a continuación, deben interpretarse tomando en consideración la extrema variabilidad inter e intraindividual.

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 en el compartimento intratecal (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.

Durante la infusión intratecal, las concentraciones plasmáticas no superan los 5 ng/ml.

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 de 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.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años de edad y mayores)

No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes de edad avanzada después de la administración de Lioresal® Intratecal. Cuando se administra una dosis única de la formulación oral, los datos sugieren que los pacientes de edad avanzada tienen una eliminación más lenta pero una exposición sistémica a baclofeno similar en comparación con los adultos jóvenes. Sin embargo, la extrapolación de estos resultados para el tratamiento de múltiples dosis no sugiere ninguna diferencia farmacocinética significativa entre los adultos jóvenes y los pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos

Los pacientes pediátricos (edad 8-18 años), que recibieron la infusión de baclofeno intratecal crónica a dosis de 77 a 400 µg/día, tenían concentraciones plasmáticas de o por debajo de 10 ng/ml.

Insuficiencia hepática

No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática después de la administración de Lioresal® Intratecal. Sin embargo, como el hígado no juega un papel significativo en la disposición de baclofeno, es poco probable que su farmacocinética se pueda alterar en un nivel clínicamente significativo en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes con insuficiencia renal después de la administración de Lioresal® Intratecal. Ya que baclofeno se elimina mayormente inalterado por los riñones, la acumulación del fármaco inalterado en pacientes con insuficiencia renal no se puede excluir.

ESTUDIOS CLÍNICOS

No hay datos disponibles de estudios clínicos recientes.

DATOS DE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Tolerancia local

Los estudios subagudos y subcrónicos en los que baclofeno se administró por infusión intratecal continua a dos especies de animales (rata y perro) no revelaron signos de irritación o inflamación locales durante el examen histológico. Los estudios preclínicos efectuados en modelos animales han demostrado que la formación de la masa inflamatoria guarda una

relación directa con la dosis elevada o la concentración alta de opioides intratecales y que dicha masa no se forma con baclofeno intratecal como monofármaco.

Mutagenicidad y carcinogenicidad

Baclofeno fue negativo para el potencial mutagénico y genotóxico en las pruebas en bacterias, células de mamífero, levaduras, y hámster chino. La evidencia sugiere que baclofeno es poco probable que tenga potencial mutagénico.

Un estudio de dos años en ratas (administración oral) indicó que 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.

Toxicidad tras dosis repetidas

La administración repetida intratecal de baclofeno no se asoció con el desarrollo de masas inflamatorias en estudios en ratas y perros. En ninguna de dichas especies se observaron cambios en la médula espinal y el tejido adyacente, ni tampoco signos de irritación o inflamación de la médula espinal y los tejidos circundantes.

Toxicidad reproductiva

Para obtener información sobre la toxicidad para la función reproductora, ver EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y HOMBRES CON CAPACIDAD DE PROCREAR.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Modo de administración

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®, un aparato de administración de fármacos con reservorios recargables que se implanta en una bolsa subcutánea, generalmente en la pared abdominal. Dicho aparato se conecta a un catéter intratecal que llega al espacio subaracnoideo por debajo de la piel. También pueden utilizarse otras bombas que hayan demostrado ser adecuadas para la administración 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.

Posología

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.

Fase de prueba

Antes del comienzo de la infusión crónica de Lioresal® Intratecal debe comprobarse la respuesta del paciente a 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 µg ó 50 µg, y es elevada en incrementos de 25 µg, 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 barbotaje.

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 a Lioresal® Intratecal. En un paciente adulto se observaron signos de sobredosis severa (coma) tras una dosis única de prueba de 25 µg.

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

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 ajuste 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 último caso, la dosis diaria inicial será equivalente a la dosis de prueba, administrada durante 24 horas. La dosis no se deberá incrementar aún más 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 µg/día.

Durante la fase de prueba y la fase de ajuste posológico 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 lo más normal posible y reducir la frecuencia y el grado de severidad de los espasmos, sin provocar efectos adversos intolerables, o ajustar la dosis hasta alcanzar el tono muscular que permita un funcionamiento óptimo en los 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 adversos.

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 adversos.

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 µg/día y 2003 µg/día, si bien la mayoría de los pacientes están adecuadamente controlados con 300-800 µg/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 µg/día y 1400 µg/día, con una dosis diaria media de 276 µg/día a los 12 meses, y de 307 µg/día a los 24 meses.

Durante el tratamiento a largo plazo, aproximadamente el 5% de los pacientes dejan de responder a los aumentos de la dosis debido al desarrollo de tolerancia o a un fallo de administración del medicamento (Ver “ADVERTENCIAS” Y “PRECAUCIONES”). Es posible tratar esta “tolerancia” reduciendo gradualmente la dosis de Lioresal® Intratecal por espacio de 2 a 4 semanas y cambiando la medicación por tratamientos alternativos de la espasticidad (por ejemplo, con sulfato de morfina sin conservantes, por vía intratecal). Al cabo de unos días es posible que se restablezca la sensibilidad a Lioresal® Intratecal y se debe reanudar el tratamiento con la dosis inicial de infusión continua.

Se debe tener cautela a la hora de sustituir Lioresal® Intratecal por morfina y viceversa (Ver “INTERACCIONES”).

Durante todo el tratamiento son necesarios exámenes clínicos periódicos a fin de evaluar las necesidades posológicas y el funcionamiento del sistema de administración, y para vigilar la aparición de posibles efectos adversos o signos de infección.

Discontinuación

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. (Ver “Precauciones” y “Advertencias”).

Especificaciones para la administración

Las ampollas de Lioresal® Intratecal de 10 mg/5ml y 10 mg/20ml 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 siempre que la bomba lo 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.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal en tratamiento con Lioresal® Intratecal. Debido a que baclofeno se excreta principalmente sin cambios por vía renal (ver “CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES”), debe administrarse con especial cuidado y precaución en pacientes con insuficiencia renal (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática que reciban terapia con Lioresal® Intratecal. No se recomienda ningún ajuste de dosis ya que el hígado no desempeña ningún papel significativo en el metabolismo de baclofeno tras la administración intratecal de Lioresal® Intratecal. Por lo tanto, no se espera que la insuficiencia hepática afecte la exposición sistémica del fármaco (ver “CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES”).

Población pediátrica (menores de 18 años)

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 µg/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 µg/día.

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

Población geriátrica (65 años de edad y mayores)

Muchos de los pacientes mayores de 65 años han recibido tratamiento con Lioresal® durante los ensayos clínicos sin mayores riesgos en comparación con los pacientes más jóvenes. No se esperan problemas específicos de este grupo etéreo cuando las dosis son ajustadas individualmente (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a baclofeno o a cualquiera de los excipientes.

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

ADVERTENCIAS

Supervisión médica

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 al ajuste 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 sistema nervioso central (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 “POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN – MODO 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 de 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.

Monitoreo

Es imprescindible el control cuidadoso de la función respiratoria y cardiovascular durante la administración de las dosis experimentales iniciales (fase de prueba), 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 el ajuste 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 locomotor o 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 grupos especiales de pacientes

En pacientes con **circulación anormal de líquido cefalorraquídeo** la difusión del medicamento puede ser inadecuada 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.

La estrecha supervisión de los pacientes con factores de riesgo adicionales de suicidio debe acompañar a la terapia con Lioresal®. Se debe alertar a los pacientes (y a los cuidadores de los pacientes) sobre la necesidad de controlar el empeoramiento clínico, el comportamiento o los pensamientos suicidas o los cambios inusuales en el comportamiento y buscar atención médica de inmediato si se presentan estos síntomas (ver sección Reacciones adversas a medicamentos).

Una especial precaución está indicada en los **pacientes epilépticos**, dado que ocasionalmente se han informado crisis convulsivas durante sobredosis o por interrupción de Lioresal® Intratecal, así como en pacientes mantenidos con dosis terapéuticas de Lioresal® Intratecal. En pacientes con antecedentes de **disrreflexia autonómica**, Lioresal® Intratecal debe emplearse con cuidado. Los estímulos nociceptivos o la interrupción abrupta de Lioresal® Intratecal pueden provocar un episodio de disrreflexia autonómica.

Lioresal® debe utilizarse con precaución en pacientes con **insuficiencia vascular cerebral o respiratoria**, ya que 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**.

Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de úlceras pépticas y, según las observaciones posteriores al tratamiento con Lioresal oral, en aquellos con hipertensión del esfínter preexistente.

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).

Precauciones en pacientes pediátricos

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.

Insuficiencia renal

Han sido reportados resultados neurológicos severos después de la dosificación **oral** con Lioresal® en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar Lioresal® Intratecal en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes de edad avanzada (65 años de edad y mayores)

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles a los efectos adversos de Lioresal® por vía oral en la fase de ajuste, y esto también puede aplicarse a Lioresal® Intratecal.

Efectos de la discontinuación del tratamiento (Incluyendo asociados con el catéter o el mal funcionamiento del dispositivo)

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, taquicardia 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, rabdomiólisis, 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, infección (sepsis), hipertermia maligna, síndrome maligno por neurolépticos y otros estados que se acompañan de un estado hipermetabólico o rabdomiólisis 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 de baclofeno, especialmente los que se manifiestan en las fases tempranas del síndrome de abstinencia (ejemplo: priapismo).

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 mal funcionamiento del catéter (especialmente su desconexión), un bajo volumen de producto en el reservorio de la bomba y mal funcionamiento del dispositivo. Se ha notificado que un mal funcionamiento del dispositivo que resulta en un suministro alterado del fármaco puede conducir a síntomas de abstinencia incluyendo la muerte.

La prevención de la interrupción brusca Lioresal® Intratecal exige prestar una cuidadosa atención a la programación y vigilancia del sistema de infusión, así como a los procedimientos y el esquema de recarga y a las señales de alarma de la bomba. El

tratamiento sugerido de la retirada de Lioresal® Intratecal es el restablecimiento de Lioresal® Intratecal con una dosis idéntica o similar a la que se administraba antes de interrumpir el tratamiento. No obstante, si se retrasa el restablecimiento de la administración intratecal, un tratamiento con agonistas gabaérgicos, como Lioresal® oral o entérico, o con benzodiacepinas orales, entéricas o intravenosas puede contribuir a evitar las secuelas potencialmente mortales. La administración de Lioresal® oral o entérico no basta por sí sola para detener la progresión del síndrome de retirada de baclofeno intratecal.

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. Los síntomas más frecuentes asociados a la masa inflamatoria son: 1) una respuesta terapéutica disminuida (agravamiento de la espasticidad, recidiva de la espasticidad cuando estaba controlada, síntomas de retirada, 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, especialmente si se utilizan preparados farmacéuticos o aditivos a base de opioides. En los pacientes con signos o síntomas neurológicos nuevos indicativos de masa inflamatoria, se debe considerar 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.

Escoliosis

Se ha notificado la aparición de escoliosis o el empeoramiento de la escoliosis preexistente en pacientes tratados con Lioresal® Intratecal. Se debe controlar la posible aparición de signos de escoliosis durante el tratamiento con Lioresal® Intratecal.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas

Se han notificado efectos depresores del sistema nervioso central, como somnolencia y sedación, en pacientes tratados con Lioresal® Intratecal. Otros acontecimientos descritos son ataxia, alucinaciones, diplopía y síntomas de retirada. Debe señalarse a los pacientes que tengan prudencia al conducir automóviles o máquinas peligrosas, y que la disminución de la vigilia puede volver arriesgadas ciertas actividades.

Interacciones

Hay poca experiencia con Lioresal® Intratecal para interacciones específicas con otras drogas. Dado que se observa una exposición sistémica reducida a baclofeno tras la administración intratecal, esto puede reducir las posibles interacciones farmacocinéticas (Ver “Farmacocinética”).

Interacciones previstas por las que no se recomienda su uso simultáneo

Levodopa con un inhibidor de la dopa-descarboxilasa

El uso concomitante de Lioresal® oral y de levodopa con un inhibidor de la dopa-descarboxilasa trajo aparejado un mayor riesgo de acontecimientos adversos tales como alucinaciones visuales, estados de confusión, cefalea y náuseas. También se ha registrado un agravamiento de los síntomas del parkinsonismo. Por lo tanto, se debe tener cautela a la hora de administrar Lioresal® Intratecal a pacientes que reciben tratamiento con levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa.

Interacciones que se deben tomar en consideración

Anestésicos

El uso concomitante de baclofeno intratecal y anestésicos generales (p. ej, fentanilo, propofol) puede aumentar el riesgo de trastornos cardíacos y convulsiones. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administran anestésicos a los pacientes que recibieron Lioresal® Intratecal.

Antihipertensivos y otros medicamentos que se sabe que reducen la presión arterial

Dado que es probable que el tratamiento concomitante con medicamentos que reducen la presión arterial aumente la caída de la presión arterial, la dosis de los medicamentos concomitantes debe ajustarse en consecuencia.

Interacciones previstas a ser consideradas

Morfina

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 existe información referida a la seguridad de una combinación de ese tipo.

Alcohol y otros compuestos que afectan el sistema nervioso central

Los efectos depresores del sistema nervioso central ejercidos por las bebidas alcohólicas y otros compuestos que afectan al SNC (como analgésicos, neurolépticos, barbitúricos, benzodiacepinas y ansiolíticos) y los efectos de Lioresal® Intratecal pueden ser aditivos.

Antidepresivos tricíclicos

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.

Embarazo, lactancia, mujeres y hombres con capacidad de procrear

Embarazo

Resumen de los riesgos

Se dispone de escasa información sobre el uso de Lioresal® Intratecal en mujeres embarazadas.

Después de la administración intratecal de Lioresal® se pueden detectar cantidades pequeñas de baclofeno en el plasma materno (Ver –“FARMACOCINÉTICA”). Los datos obtenidos en animales indican que baclofeno puede atravesar la barrera placentaria. Así pues, Lioresal® Intratecal no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que los posibles beneficios justifiquen los riesgos para el feto.

Datos en Animales

Baclofeno por vía oral carece de efectos adversos sobre la fecundidad o el desarrollo post-natal en dosis que no son tóxicas para las ratas progenitoras hembras. Baclofeno no es teratógeno en ratones, ratas ni conejos en dosis que son por lo menos 2,1 veces mayores que la dosis oral máxima que se administra a los adultos (expresada en mg/Kg). Baclofeno administrado por vía oral aumenta la incidencia de onfaloceles (hernias ventrales) en fetos de ratas tratadas con dosis unas 8,3 veces mayores que la dosis oral máxima que se administra a los adultos (expresada en mg/Kg). Esta anomalía no se observó en ratones ni en conejos. Baclofeno administrado por vía oral produce un retraso del crecimiento fetal (osificación de los huesos) en dosis que son asimismo tóxicas para las ratas y conejas progenitoras.

Lactancia

Tras la administración oral de Lioresal® en dosis terapéuticas, baclofeno pasa a la leche materna, pero en cantidades tan pequeñas que no se prevén efectos adversos para el lactante.

Después de la administración intratecal de Lioresal® se pueden detectar cantidades pequeñas de baclofeno en el plasma materno (Ver FARMACOCINÉTICA). Por lo tanto, no cabe esperar que baclofeno esté presente en la leche de la madre que recibe tratamiento con Lioresal® Intratecal, de modo que no se ofrecen recomendaciones especiales.

Mujeres y hombres con capacidad de procrear

Infertilidad

Los estudios efectuados en animales indican que es poco probable que baclofeno intratecal tenga efectos adversos sobre la fecundidad en las condiciones de interés clínico.

REACCIONES ADVERSAS

Algunas de las reacciones adversas enumeradas a continuación se han observado en pacientes con espasticidad de origen medular y también podrían ocurrir en pacientes con

espasticidad de origen cerebral. A continuación figuran las reacciones adversas más frecuentes en cualquiera de estos dos grupos de pacientes.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado de acuerdo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se especifican por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): *Muy Frecuentes* ($\geq 1/10$); *Frecuentes* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *Poco Frecuentes* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *Raras* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); *Muy Raras* ($< 1/10\ 000$), incluidas las comunicaciones aisladas.

Tabla 1

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco Frecuente:	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	
Frecuente:	Depresión, angustia, agitación, insomnio y estado confusional
Poco Frecuente:	intentos de suicidio, Ideas de suicidio, alucinaciones, paranoia, estado de ánimo eufórico
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Somnolencia
Frecuente:	Convulsiones, cefalea, disartria, mareos, sedación, letargia, parestesia, desorientación
Poco Frecuente:	Ataxia, deterioro de la memoria, nistagmo 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.
Trastornos oculares	
Frecuente:	Diplopía, vista borrosa, trastorno de la acomodación visual
Trastornos cardíacos	
Poco Frecuente:	Bradicardia
Trastornos vasculares	
Frecuente:	Hipotensión
Poco Frecuente:	Hipertensión, trombosis venosa profunda, crisis vasomotoras, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Frecuente:	Depresión respiratoria, neumonía, disnea

Trastornos gastrointestinales	
Frecuente:	Diarrea, vómitos, náuseas, falta de apetito, estreñimiento, boca seca, hipersalivación
Poco Frecuente:	Íleo, disfagia, hipogeusia Las náuseas y vómitos ocurren más a menudo en los pacientes con espasticidad de origen cerebral que en aquellos con espasticidad de origen medular.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuente:	Edema facial o periférico urticaria, prurito
Poco Frecuente:	Hiperhidrosis, alopecia.
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Hipotonía
Frecuente:	Hipertonía
Trastornos renales y urinarios	
Frecuente:	Retención urinaria, Incontinencia urinaria La retención de orina ocurre más a menudo en los pacientes con espasticidad de origen cerebral que en aquellos con espasticidad de origen medular.
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	
Frecuente:	Disfunción sexual
Trastornos generales y en el lugar de la administración	
Frecuente:	Fiebre (pirexia), astenia, dolor, escalofríos
Poco Frecuente:	Hipotermia
Rara:	Síntomas de retirada potencialmente mortales por fallo de administración del fármaco (Ver "ADVERTENCIAS" Y "PRECAUCIONES")

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Desde la comercialización de Lioresal® Intratecal se han notificado las reacciones adversas siguientes a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones las comunica de forma voluntaria una población de tamaño incierto no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que ésta se considera "desconocida". Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2

Trastornos del sistema nervioso: disforia

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: bradipnea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: escoliosis (ver “PRECAUCIONES”)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: disfunción eréctil

Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad

Acontecimientos adversos relacionados con el sistema de administración

Se han comunicado acontecimientos adversos relacionados con el sistema de administración (masa inflamatoria en la punta del catéter, desplazamiento del catéter con posibles complicaciones, infección de la bolsa, meningitis, sobredosis debida a la manipulación incorrecta del aparato); en algunos casos no puede descartarse que haya existido una relación causal con baclofeno. Se ha notificado que un mal funcionamiento del dispositivo que resulta en un suministro alterado del fármaco puede conducir a síntomas de abstinencia incluyendo la muerte. (Ver “ADVERTENCIAS” Y “PRECAUCIONES”).

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 ajuste 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, vómitos, taquicardia y tinnitus.

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.

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 soporte 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 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

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 µg/ml, 500 µg/ml ó 2000 µg/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®.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica

PRESENTACIONES

Lioresal® Intratecal 0,05 mg/1ml: envases conteniendo 5 ampollas

Lioresal® Intratecal 10 mg/5 ml: envases conteniendo 1 ampolla

Lioresal® Intratecal 10 mg/20 ml: envases conteniendo 1 ampolla

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

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza o alternativamente en Delpharm Dijon, Quetigny, Francia. Industria Suiza o Francesa.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.



CDS: 31 Oct 2023

Tracking number: 2023-PSB/GLC-1386-s



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-146225795- NOVARTIS - Prospectos - Certificado N34.362

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.11 07:11:32 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.11 07:11:33 -03:00

INFORMACION PARA EL PACIENTE

LIORESAL® INTRATECAL

BACLOFENO

Inyectable intratecal

Venta bajo receta archivada

Lea este prospecto detenidamente antes de administrar Lioresal® Intratecal

Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o al farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.

Si alguno de los efectos secundarios lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

FORMULA

Cada ampolla de 20 ml (0,5 mg/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 (2 mg/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 (0,05 mg/ml) contiene:

Baclofeno 0,05 mg

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

En este prospecto

¿Qué es Lioresal® Intratecal y para qué se utiliza?

Antes de aplicar Lioresal® Intratecal

Forma de utilizar Lioresal® Intratecal

Posibles efectos adversos

¿Cómo conservar Lioresal® Intratecal?

Presentaciones

¿Qué es Lioresal® Intratecal y para qué se utiliza?

Lioresal® Intratecal contiene una sustancia activa llamada baclofeno. Lioresal® pertenece al grupo de fármacos denominados relajantes musculares.

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® 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.

¿Cómo funciona Lioresal® Intratecal?

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 de aplicar Lioresal® Intratecal

Lioresal® Intratecal es adecuado para muchos pacientes con espasmos musculares, pero no para todos.

Usted no debe recibir Lioresal® Intratecal:

- Si es alérgico (hipersensible) a Lioresal® Intratecal o cualquiera de los demás componentes de Lioresal® Intratecal que se indican al comienzo de este prospecto.
- Si esto se aplica a usted, **informe a su médico**. Si cree que puede ser alérgico, pídale consejo a su médico.

Advertencias y precauciones

Obtenga ayuda médica de manera urgente si observa que su dispositivo implantado no está funcionando y si también nota síntomas de abstinencia (ver "Discontinuación de Lioresal® Intratecal").

Informe a su médico si usted tiene cualquiera de estas condiciones antes de comenzar el tratamiento con Lioresal® Intratecal:

- Padece ciertas afecciones mentales acompañadas de confusión
- **Tiene** enfermedad de Parkinson.
- **Padece** epilepsia (Convulsiones),
- **Tiene o ha tenido** trastornos cardíacos
- **Tiene o ha tenido** 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.

Informe de inmediato a su médico si presenta alguno de estos síntomas durante el tratamiento con Lioresal® Intratecal:

- **Si tiene dolor** en la espalda, hombros, cuello y nalgas durante el tratamiento (un tipo de deformidad espinal llamada escoliosis)

- **Si tiene pensamientos** de hacerse daño o suicidarse en cualquier momento, hable inmediatamente con su médico o vaya a un hospital. Además, pídale a un pariente o amigo cercano que le diga si está preocupado por cualquier cambio en su comportamiento y pídale que lea este prospecto.

Uso de otros medicamentos (interacciones con otros medicamentos, incluidas vacunas o productos biológicos)

Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento al mismo tiempo que Lioresal® Intratecal, incluso los adquiridos sin receta médica.

Esto es particularmente importante para los siguientes medicamentos:

- Medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson.
- medicamentos que reducen la presión arterial, incluidos los medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta
- 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.

Tenga cuidado si ingiere bebidas alcohólicas durante el tratamiento con Lioresal® Intratecal ya que puede sentirse más somnoliento o mareado de lo habitual.

Monitoreo durante el tratamiento con Lioresal® Intratecal

Usted recibirá una supervisión directa en un entorno totalmente equipado durante el período de la fase de prueba y ajuste de la dosis, inmediatamente después del implante de la bomba. De forma regular se evaluarán los requisitos de dosificación, por los posibles efectos adversos o evidencia de infección. También se comprobará el funcionamiento del sistema de administración.

Niños

Su hijo debe tener la suficiente masa corporal para alojar la bomba implantable para la infusión crónica. Sólo los especialistas deben administrar Lioresal® Intratecal por vía intratecal a su hijo.

Embarazo y Lactancia

Las mujeres deberán informar a su médico si están embarazadas, o planeen quedarlo.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Su médico discutirá con usted el riesgo potencial de tomar Lioresal® Intratecal durante el embarazo.

El médico decidirá si puede recibir Lioresal® Intratecal en estas situaciones especiales

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

Conducción de vehículos y manejo de maquinarias

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.

Forma de 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, ya que de lo contrario pueden volver a producirse los espasmos por no estar recibiendo una dosis lo suficientemente elevada de Lioresal® Intratecal. La espasticidad puede no mejorar o empeorar como resultado.

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

¿Qué sucede si recibe demasiado Lioresal® Intratecal?

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 (muy poco tono muscular)
- 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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

Discontinuación 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 uso del medicamento por cualquier razón, su médico reducirá la dosis gradualmente para evitar los efectos adversos. La discontinuación repentina 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 importante que usted, o aquellos cuidando de usted sean capaces de reconocer la signos de retirada de Lioresal® Intratecal. Esto puede ocurrir repentinamente o lentamente, por ejemplo, porque la bomba no está funcionando correctamente debido a problemas con la batería, con el catéter, disfunciones de alarma o mal funcionamiento del dispositivo.

Los signos y síntomas de retirada son:

- Espasmos musculares severos (tono muscular elevado)
- Dificultad para mover los músculos
- Latidos cardíacos rápidos (taquicardia)
- Presión arterial baja
- Cosquilleo en las manos o pies
- Ansiedad
- Temperatura elevada
- Condiciones mentales alteradas como agitación, confusión, alucinaciones, pensamiento, comportamiento anormal o convulsiones.
- Erección dolorosa persistente del pene (priapismo)
- Infección (sepsis)

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

Posibles efectos adversos

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 adversos pueden presentarse y deberán ser evaluados por su médico:

Algunos efectos adversos *pueden ser graves*

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Muy poco tono muscular

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Confusión, desorientación.
- Sensación de depresión.
- Visión borrosa, trastornos de la visión.
- Sensación de falta de aire, o respiración inusualmente lenta, o dificultad respiratoria.
- Neumonía.
- Fiebre.
- Sedación y letargo (somnolencia excesiva).
- Presión arterial baja (hipotensión).
- Convulsiones.
- Tono muscular excesivo.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Ideas suicidas y tentativa de suicidio
- Trastornos del ánimo o mentales (paranoia)
- Deterioro de la coordinación muscular (ataxia)
- Alucinaciones (ver o escuchar cosas que no están presentes)
- Presión arterial alta (hipertensión)
- Latidos cardíacos inusualmente lentos
- coágulos de sangre en una vena [(posible dolor, hinchazón y/o enrojecimiento) trombosis venosa profunda]
- Temperatura corporal baja anormal
- Sensación de felicidad extrema (euforia)

Raras: pueden afectar hasta 1 de cada 1,000 personas

- El mal funcionamiento del dispositivo implantado o del sistema de infusión pueden conducir a síntomas de abstinencia incluyendo la muerte (ver "Discontinuación de Lioresal® Intratecal").

Si usted experimenta cualquiera de estos síntomas, **informe a su médico inmediatamente.**

Otros posibles efectos secundarios

Muy frecuentes: estos efectos adversos pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes.

- Somnolencia.

Frecuentes: estos efectos adversos pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.

- Sensación de ansiedad.
- Mareos/vahídos.
- Cefaleas.
- Hormigueo en manos y pies.
- Insomnio.
- visión doble.
- Debilidad, escalofríos.
- Dolor.
- Sequedad en la boca.
- Erupción cutánea y/o picazón,
- Tumefacción de los tobillos, pies o pantorrillas, cara hinchada.
- Nerviosismo o inquietud inusuales.
- Dificultad en el habla.
- Nauseas, vómitos.
- Constipación
- Diarrea.
- Apetito disminuido.
- Salivación excesiva.
- Problemas urinarios.
- Dificultades sexuales.

Poco frecuentes: estos efectos adversos pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes.

- Deterioro de la memoria.
- Movimientos oculares continuos incontrolables y rítmicos.
- Gusto disminuido.
- Dificultad para tragar.
- Pérdida de cabello.
- Sudoración excesiva.
- Deshidratación
- Aclaramiento de la piel (palidez)
- Enrojecimiento
- pérdida de movimiento en los músculos intestinales (íleo)

Frecuencia desconocida: no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles.

- Inquietud (Disforia)
- Frecuencia respiratoria anormalmente lenta (Bradipnea)
- Aumento de la curvatura lateral de la columna vertebral (Escoliosis)
- Incapacidad para lograr o mantener una erección (Disfunción eréctil)
- Reacción alérgica (hipersensibilidad)

Si alguno de estos le afecta de forma grave, **informe a su médico.**

Algunos efectos adversos pueden estar asociados al sistema de administración.

Para una descripción de los signos de retiro ver “Discontinuación de Lioresal® Intratecal”.

Para una descripción de los signos de sobredosificación ver “¿Qué sucede si recibe demasiado Lioresal® Intratecal?”.

Si Ud. nota cualquier otro efecto no descripto arriba, **consulte con su médico.**

Información para el profesional de la salud

Lioresal® Intratecal no debe ser administrado por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o epidural.

Se ha obtenido evidencia de la eficacia de Lioresal® Intratecal en los estudios aleatorizados y controlados llevados a cabo por Medtronic, Inc., utilizando el sistema de infusión programable SynchroMed®. Este dispositivo es un sistema implantable de suministro de fármacos con reservorios recargables, que se implanta en un bolsillo subcutáneo generalmente en la pared abdominal. El dispositivo está conectado a un catéter intratecal que llega por vía subcutánea hasta el espacio subaracnoideo. Pueden utilizarse otras bombas que han demostrado ser adecuadas para la administración de Lioresal® Intratecal.

La administración intratecal de Lioresal® a través de un sistema implantable de suministro solo debe ser prescrita por médicos con el conocimiento y la experiencia necesaria. Instrucciones específicas para la implantación, programación y/o rellenado de la bomba implantable son provistas por los fabricantes de las bombas y deben cumplirse estrictamente.

¿Cómo conservar Lioresal® Intratecal?

Conservar a menos de 30°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica

Presentaciones

Lioresal® Intratecal 0,05 mg/1ml: envases conteniendo 5 ampollas

Lioresal® Intratecal 10 mg/5 ml: envases conteniendo 1 ampolla

Lioresal® Intratecal 10 mg/20 ml: envases conteniendo 1 ampolla

*Ante cualquier inconveniente con el producto
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234*

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

®Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza o alternativamente en
Delpharm Dijon, Quetigny, Francia. Industria Suiza o Francesa.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.



BPL: 31 Oct 2023

Tracking number: 2023-PSB/GLC-1386-s



IMIRTZIAN Sergio
CUIL 20176058030



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-146225795- NOVARTIS - inf pacientes - Certificado N34.362.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.11 07:11:40 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.11 07:11:41 -03:00