



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N°

5466

BUENOS AIRES, 12 SEP 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011393-12-2 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 para el producto LIORESAL INTRATECAL / BACLOFENO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE INTRATECAL, 10 mg/20 ml; 10 mg/5 ml; 0,05 mg/1 ml, autorizado por el 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.

Que a fojas 198 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

[Handwritten signature]



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **5466**

Por ello:

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

DISPONE:

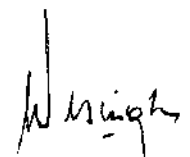
ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 24 a 101, desglosando de fojas 24 a 49, para la Especialidad Medicinal denominada LIORESAL INTRATECAL / BACLOFENO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE INTRATECAL, 10 mg/20 ml; 10 mg/5 ml; 0,05 mg/1 ml, propiedad de la firma NOVARTIS 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 prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

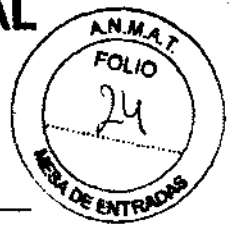
Expediente Nº 1-0047-0000-011393-12-2

DISPOSICIÓN Nº **5466**


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

nc

5466 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

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 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).

Población pediátrica (4 a <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.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción

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

5466



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 gamma-aminobutírico (GABA).

Farmacodinamia

En las enfermedades neurológicas acompañadas de espasmos musculares (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 trismus y el clonus. Lioresal[®] mejora la movilidad del paciente, facilitando la ejecución de las actividades diarias y la fisioterapia. El baclofeno ejerce un efecto antinociceptivo, pero no altera la transmisión neuromuscular.

Los efectos mencionado anteriormente dan como resultado una mejora en la deambulación, 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

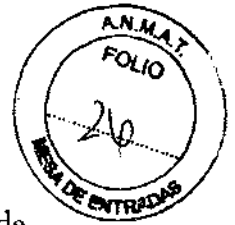
La acción antiespástica del baclofeno se observa por primera vez después de 6 a 8 horas de infusión continua, mientras que la eficacia máxima se observa en un lapso de 24 a 48 horas.

Farmacocinética

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.

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

5/4 6 6



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.

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 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.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes de edad avanzada después de la administración de Lioresal® Intratecal. Cuando se administra una dosis única de la formulación oral, se tienen indicios de que los pacientes de edad avanzada presentan una eliminación más lenta que los pacientes jóvenes, pero una exposición sistémica al baclofeno similar a la de éstos. No obstante, la extrapolación de estos resultados al tratamiento con dosis múltiples no indica que existan diferencias farmacocinéticas significativas entre los pacientes ancianos y los pacientes jóvenes.

Pacientes pediátricos



En los pacientes pediátricos, las concentraciones plasmáticas respectivas son de 10 ng/mL o menores.

Disfunción hepática

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con disfunción hepática tras la administración de Lioresal® Intratecal. Sin embargo, dado que el hígado no desempeña una función importante en el destino del baclofeno, no es probable que la farmacocinética de este fármaco pueda alterarse de forma clínicamente significativa en los pacientes con disfunción hepática.

Disfunción renal

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con disfunción renal tras la administración de Lioresal® Intratecal. Dado que el baclofeno se elimina principalmente de forma inalterada por vía renal, no puede descartarse que ocurra una acumulación de fármaco inalterado (original) en los pacientes con disfunción renal.

Estudios clínicos

No se dispone de datos clínicos recientes.

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. 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 el baclofeno intratecal como monofármaco.

Mutagenicidad y carcinogenicidad

El baclofeno careció de poder mutágeno o genotóxico en ensayos efectuados en bacterias, células de mamífero, levaduras y hámsteres chinos. Los datos sugieren que no es probable que el baclofeno tenga poder mutágeno.

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.

Toxicidad tras dosis repetidas

La administración intratecal repetida del baclofeno no se asoció al desarrollo de masas inflamatorias en los estudios efectuados en ratas y perros. En ninguna de dichas especies se apreciaron alteraciones ni signos de irritación o de inflamación en la médula espinal y los tejidos contiguos o circundantes.

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

5466



Toxicidad para la función reproductora

A juzgar por los estudios de administración oral efectuados en ratas y conejos, no es probable que el baclofeno intratecal ejerza efectos adversos sobre la fecundidad o el desarrollo pre o post-natal. El baclofeno no es teratógeno en ratones, ratas y conejos en dosis que son por lo menos 125 veces mayores que la dosis intratecal máxima (expresada en mg/kg). El baclofeno administrado por vía oral aumenta la incidencia de onfaloceles (hernias ventrales) en fetos de ratas tratadas con dosis unas 500 veces mayores que la dosis intratecal máxima (expresada en mg/kg). Esta anomalía no se observó en ratones ni en conejos. Lioresal® 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. El baclofeno administrado en dosis intraperitoneales elevadas produjo un ensanchamiento del arco vertebral en los fetos de ratas.

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®. 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.

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 un bolo de Lioresal® Intratecal en un ensayo de prueba. La dosis de prueba en bolo de Lioresal® Intratecal se

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



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 sobredosificación severa (coma) tras una dosis única de prueba de 25 ug.

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 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 ug al día, según la edad y la talla del niño. Si el paciente no responde, se puede aumentar la dosis a razón de 25 ug cada 24 horas. En los pacientes pediátricos, la dosis máxima para la fase de selección no debe sobrepasar los 100 ug 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 sobredosificación.

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 sobredosificación.

5.466



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.

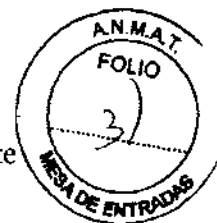
En pacientes con espasticidad de origen medular, la dosis diaria podrá ser gradualmente incrementada en un 10-30%, para mantener un adecuado control de los síntomas, ajustando la velocidad de administración de la bomba y/o la concentración de Lioresal® Intratecal en el reservorio. La dosis diaria podrá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

57466



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 debido al desarrollo de tolerancia o a un fallo de administración del medicamento (ver "PRECAUCIONES" - "Efectos de la retirada").

Es posible tratar esta "tolerancia" reduciendo gradualmente la dosis de Lioresal® Intratecal durante 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). Tras algunos días, la sensibilidad al Lioresal® Intratecal puede ser restablecida y el tratamiento debe ser reinstalado con la dosis inicial para infusión continua. Se debe tener precaución a la hora de sustituir Lioresal® Intratecal por morfina y viceversa (ver "Interacciones").

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.

Interrupción

Salvo en las emergencias por sobredosificación, 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 presenten 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

Novartis Argentina S.A.
Firma: Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gle. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

5766

deberían programarse para que comiencen 2 horas antes del inicio del efecto clínico deseado.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se han realizado estudios con Lioresal® Intratecal en pacientes con disfunción renal. El baclofeno se elimina principalmente como compuesto inalterado por vía renal (ver "Farmacocinética"), de modo que debe administrarse con especial cuidado y precaución en los pacientes con disfunción renal (ver "PRECAUCIONES").

Disfunción hepática

No se han realizado estudios con Lioresal® Intratecal en pacientes con disfunción hepática. No se recomienda ningún ajuste de la dosis, ya que el hígado no desempeña una función significativa en el metabolismo del baclofeno después de la administración intratecal de Lioresal®. Por lo tanto, no cabe esperar que la disfunción hepática pueda afectar la exposición sistémica al fármaco (ver "Farmacocinética").

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 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/d.

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

Pacientes geriátricos

Muchos pacientes mayores de 65 años han recibido Lioresal® Intratecal en los ensayos clínicos sin que se observaran mayores riesgos en comparación con los pacientes más jóvenes. No cabe esperar que ocurran problemas específicos de este grupo etario ya que las dosis se ajustan individualmente (ver "PRECAUCIONES" y "Farmacocinética").

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

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 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 sobredosificación 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 sobredosificación, 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 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 rellenado 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 rellenado 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 sobredosificación 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 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 sobredosificación 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 establezcan 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

15/4 6 8



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 sobredosificación 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 e hipertensión esfinteriana preexistente.

Disfunción renal

Después de la administración de Lioresal® oral se han descrito algunos efectos neurológicos graves en los pacientes con disfunción renal. Por consiguiente, se debe proceder con precaución al administrar Lioresal® Intratecal a estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

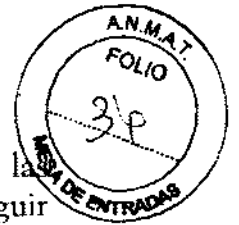
Los pacientes de edad puede presentar más fácilmente efectos colaterales en la fase de adecuación de dosis de Lioresal® administrado por vía oral; posiblemente esto sea válido también para la administración de Lioresal® Intratecal.

Efectos de la interrupción del tratamiento

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 neurolepticos (SNM), es decir, con un estado mental alterado y rigidez muscular. En raras ocasiones, el cuadro empeora hasta un estado epiléptico convulsivo, rhabdomiólisis, 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 neurolepticos y otros estados que se acompañan de un estado hipermetabólico o de rhabdomiólisis generalizada.

5466



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. 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. El tratamiento sugerido de la suspensión 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 gabérgicos, como Lioresal® oral o entérico, o con benzodiazepinas 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 abstinencia del 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 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, especialmente si se utilizan preparados farmacéuticos o mezclas medicamentosas que contienen opiodes. 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.

Interacciones

No se dispone de una cantidad suficiente de experiencias sistemáticas acerca del empleo de Lioresal® Intratecal en combinación con otras medicaciones sistémicas como para predecir interacciones medicamentosas específicas si bien se sugiere que la exposición sistémica reducida al baclofeno observada tras la administración intratecal puede reducir las posibles interacciones farmacocinéticas (Ver "Farmacocinética").

Interacciones previstas por las que no se recomienda el uso simultáneo

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

Levodopa con un inhibidor de la dopa-descarboxilasa

El uso concomitante de Lioresal® oral y de levodopa con un inhibidor de la dopa-descarboxilasa (DDC) trajo aparejado un mayor riesgo de acontecimientos adversos tales como alucinaciones visuales, estado confusional, cefalea y náuseas. También se ha registrado un agravamiento de los síntomas del parkinsonismo. Por lo tanto, se debe tener precaución 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 (como el fentanilo o el propofol) puede aumentar el riesgo de trastornos cardíacos y convulsiones. Por consiguiente, es necesario tener precaución a la hora de administrar anestésicos a pacientes que reciben Lioresal® Intratecal.

Interacciones previstas que se deben tomar en consideración

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 existen informaciones referida a la seguridad de una combinación de ese tipo.

Bebidas alcohólicas y otros compuestos que afectan al SNC

El alcohol y otras sustancias o medicamentos con acción depresora sobre el SNC (como los analgésicos, neurolépticos, barbitúricos, benzodiazepinas y los ansiolíticos) pueden reforzar la acción de Lioresal® Intratecal.

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.

Antihipertensivos

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.

Mujeres en edad de procrear, embarazo, lactancia y fertilidad

Mujeres en edad de procrear

No existen recomendaciones especiales para las mujeres en edad de procrear.

Embarazo

5466



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 el baclofeno puede atravesar la barrera placentaria. Por lo tanto, 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® no fue teratógeno en el ratón, la rata o el conejo (ver "Datos sobre toxicidad preclínica").

Lactancia

Tras la administración oral de Lioresal® en dosis terapéuticas, el baclofeno pasa a la leche materna en cantidades tan pequeñas que no deben esperarse efectos indeseados en 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 el baclofeno esté presente en la leche de la madre que recibe tratamiento con Lioresal® Intratecal, de modo que no se ofrecen recomendaciones especiales.

Fertilidad

Los estudios efectuados en animales indican que es poco probable que el baclofeno intratecal tenga efectos adversos sobre la fecundidad en las condiciones de interés clínico (véase el apartado Datos sobre toxicidad preclínica).

Conducción de vehículos y uso de máquinas

Se han notificado efectos depresores del sistema nervioso central, como somnolencia y sedación, en algunos pacientes tratados con Lioresal® Intratecal. Otros acontecimientos descritos son ataxia, alucinaciones, diplopía y síntomas de abstinencia. 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.

REACCIONES ADVERSAS

Algunas de las reacciones adversas descritas abajo han sido reportadas 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.

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 McdDRA. 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), incluyendo los informes aislados.

Tabla 1

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuente:	Deshidratación.
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Depresión, angustia, agitación.
Poco frecuentes:	Ideas suicidas, intentos de suicidio, alucinaciones, paranoia, estado de ánimo eufórico.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente:	Somnolencia.
Frecuentes:	Convulsiones, estado confusional, sedación, mareo, cefalea, parestesia, disartria, letargo, insomnio, desorientación.
Poco frecuentes:	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	
Frecuentes:	Trastorno de la acomodación visual, visión borrosa, diplopía.
Trastornos cardíacos	
Poco frecuente:	Bradicardia.
Trastornos vasculares	
Frecuente:	Hipotensión.
Poco frecuentes:	Hipertensión, trombosis venosa profunda, crisis vasomotoras, palidez.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Frecuentes:	Depresión respiratoria, neumonía, disnea.
Trastornos digestivos	
Frecuentes:	Náuseas, vómito, estreñimiento, boca seca, diarrea, falta de apetito, aumento de la salivación.
Poco frecuentes:	Íleo, disfagia, hipogeusia. 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.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Urticaria, prurito, edema facial y/o periférico.
Poco frecuentes:	Alopecia, hiperhidrosis.
Trastornos renales y urinarios	
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

3406



	de origen medular.
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	
Muy frecuente:	Hipotonía.
Frecuente:	Hipertonía.
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	
Frecuente:	Disfunción sexual.
Trastornos generales y en el lugar de la administración	
Frecuentes:	Astenia, pirexia (fiebre), dolor, escalofríos.
Poco frecuente:	Hipotermia.
Raras:	Síntomas de abstinencia potencialmente mortales por fallo de administración del fármaco (ver "Efectos de la retirada").

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

Desde la comercialización de Lioresal® Intratecal se han notificado las siguientes reacciones adversas 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.

Trastornos del sistema nervioso: disforia.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: bradipnea.

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, sobredosificación debida a la manipulación incorrecta del aparato); en algunos casos no puede descartarse que haya existido una relación causal con el baclofeno (ver "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 adecuación de dosis, así como en caso de nuevo uso de Lioresal® Intratecal, luego de una interrupción del tratamiento.

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

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

5468



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 sobredosificación 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 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

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.

5768



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 todo este prospecto antes de que le administren este medicamento a usted o a su hijo.

Guarde este prospecto. Puede necesitar leerlo de nuevo.. Ante cualquier duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescripto solamente para usted. No se lo dé a nadie ni lo utilice para otra enfermedad.

Si alguno de los efectos secundarios es grave o si usted nota algún efecto secundario no enumerado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

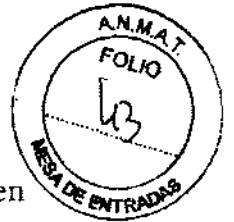
1. QUE ES LIORESAL® INTRATECAL Y PARA QUE SE UTILIZA
2. ANTES DEL TRATAMIENTO CON LIORESAL® INTRATECAL
3. COMO SE UTILIZA LIORESAL® INTRATECAL
4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS
5. INFORMACION PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD

1. QUE ES LIORESAL® INTRATECAL Y PARA QUE SE UTILIZA

Lioresal® Intratecal contiene una sustancia activa llamada baclofeno.

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

5466



Está disponible en forma de ampollas (todas las cantidades se expresan en miligramos, o sea mg).

Qué es Lioresal® Intratecal

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 en su abdomen, es liberada una cantidad constante de medicamento hacia su médula espinal a través de un pequeño tubo.

Para qué se utiliza Lioresal® Intratecal

Lioresal® pertenece al grupo de fármacos denominados relajantes musculares. 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.

Monitoreo durante el tratamiento con Lioresal® Intratecal

Usted será monitoreado de cerca en un entorno totalmente equipado y con personal durante la fase de análisis y de titulación de la dosis inmediatamente luego de la implantación de la bomba. Usted será controlado periódicamente, a fin de evaluar requerimientos de dosis, monitorear los posibles efectos colaterales o la presencia de infección. También será controlado el funcionamiento del sistema de administración.

2. ANTES DEL TRATAMIENTO CON LIORESAL® INTRATECAL

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

Usted no debe recibir tratamiento con Lioresal® Intratecal

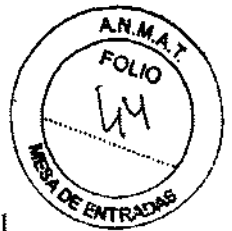
- Si usted es alérgico (hipersensible) al Lioresal® Intratecal o a cualquiera de los excipientes de Lioresal® Intratecal.

Tenga mucho cuidado con Lioresal® Intratecal

- Si sufre ciertas afecciones mentales acompañadas de confusión.
- Si usted tiene Enfermedad de Parkinson.
- Si sufre epilepsia (ataques).
- Si 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.

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

5466



- 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.

Si tal es su caso, avise al médico. Usted no debe recibir tratamiento con Lioresal® Intratecal.

Si usted sospecha que es alérgico, pida consejo a su médico.

Uso de otros medicamentos

Si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluidos los de venta sin receta, dígaselo al médico o farmacéutico.

Esto es particularmente importante para los siguientes medicamentos:

- Medicamentos para tratar la Enfermedad de Parkinson.
- 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.

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

Niños

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

Embarazo y lactancia

Usted deberá informar a su médico en caso de que quede embarazada o planee hacerlo, ya que Lioresal® Intratecal no debe utilizarse durante el embarazo, o si está amamantando.

Pida consejo a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

El médico comentará con usted los riesgos potenciales que implica recibir Lioresal® Intratecal en el embarazo.

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.

Conducción de vehículos y manejo de máquinas

Lioresal® Intratecal puede producirle somnolencia, mareos, trastornos de la visión, o torpeza o inestabilidad en algunas personas. Si le ocurre esto, no

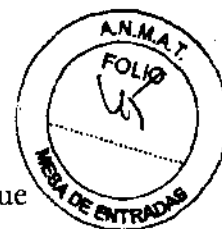
Novartis Argentina S.A.

Farm. Elsa Oroza

Co-Directora Técnica - M.N. 15.575

Gte. de Asuntos Regulatorios

5466



conduzca automóviles ni utilice maquinarias, ni realice ninguna tarea que requiera su completa atención.

3. COMO SE UTILIZA 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 uso 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 importante 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 funcionando correctamente debido a problemas con la batería, con el catéter o disfunciones de alarma.

Los signos de retiro son:

- Espasmos musculares severos y descontrolados (tono muscular elevado)
- Dificultad para mover los músculos
- Incremento del ritmo cardíaco o pulso
- Baja presión arterial
- Cosquilleo en las manos o pies
- Ansiedad
- Temperatura elevada

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



- 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.

4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Como con todos los medicamentos, los pacientes tratados con Lioresal® Intratecal pueden experimentar efectos secundarios, aunque no todos los padecen.

Éstos 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:

Algunos efectos secundarios pueden ser graves:

- Ideas suicidas e intentos de suicidio
- Confusión, desorientación
- Sensación de felicidad extrema (euforia)
- Desordenes mentales o del ánimo (paranoia)
- Sensación de depresión
- Deterioro de la coordinación muscular (ataxia)
- Alucinaciones (ver o escuchar cosas que no están presentes)
- Visión borrosa, alteraciones visuales
- Respiración inusualmente lenta o dificultad respiratoria
- Neumonía
- Fiebre
- Sedación y letargo (cansancio extremo)
- Presión arterial baja (hipotensión)
- Presión arterial elevada (hipertensión)
- Convulsiones
- Tono muscular disminuido o excesivo

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

Si usted experimenta cualquiera de estos efectos, informe a su médico cuanto antes.

Algunos efectos secundarios son muy frecuentes

Estos efectos secundarios pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes.

- Somnolencia
- Tono muscular disminuído

Si alguno de estos lo afecta en forma severa, informe a su médico.

Algunos efectos secundarios son frecuentes

Estos efectos secundarios pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.

- Sensación de depresión
- Sensación de ansiedad
- Sedación y cansancio (agotamiento)
- Mareos/vahídos
- Dolor de cabeza
- Hormigueo en manos y pies
- Insomnio
- Visión borrosa, alteraciones visuales, visión doble
- Presión arterial baja
- Neumonía
- Respiración inusualmente lenta o dificultad respiratoria
- Debilidad, escalofríos, fatiga
- Dolor
- Tono muscular excesivo
- Sequedad de boca
- Erupción cutánea y/o picazón
- Hinchazón de los tobillos, pies o pantorrillas, cara hinchada
- Nerviosismo o inquietud inusuales
- Dificultad en el habla
- Confusión, desorientación
- Náusea, vómitos
- Constipación
- Diarrea
- Disminución del apetito
- Salivación excesiva
- Fiebre/escalofríos
- Problemas urinarios
- Dificultades sexuales.

Si alguno de estos problemas lo afecta en forma severa, avise a su médico.

Algunos efectos secundarios son poco frecuentes

Estos efectos secundarios pueden afectar entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes.



- Ideas suicidas e intentos de suicidio
- Alucinaciones (ver o escuchar cosas que no están ahí)
- Desordenes mentales o del humor (paranoia)
- Sensación de felicidad extrema (euforia)
- Deterioro de la coordinación muscular (ataxia)
- Temperatura corporal anormalmente baja
- Deterioro de la memoria
- Movimientos oculares continuos incontrolables y rítmicos
- Pulso inusualmente lento
- Gusto disminuido
- Dificultad para tragar
- Dolor abdominal
- Pérdida de cabello
- Sudoración excesiva

Algunos efectos secundarios son raros

Estos efectos secundarios pueden afectar entre 1 y 10 de cada 10000 pacientes.

- Inquietud
- Respiración inusualmente lenta.

Algunos efectos adversos pueden estar asociados al sistema de administración. Para una descripción de los signos de retiro, ver "Retiro de Lioresal® Intratecal".

Para una descripción de los signos de sobredosificación, ver "Qué sucede si ha recibido una sobredosificación".

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

5. 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 sólo debe ser prescripta 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.

PRESENTACIONES

Lioresal Intratecal 0,05 mg/1 mL: envases conteniendo 5 ampollas.

Lioresal Intratecal 10 mg/5 mL: envases conteniendo 1 ampolla.

5466



Lioresal Intratecal 10 mg/20 mL: envases conteniendo 1 ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C.

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. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada