

FICHA TECNICA

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Lioresal® 0,05 mg/1 ml solución inyectable intratecal

Lioresal® 10 mg/20 ml solución para perfusión intratecal

Lioresal® 10 mg/5 ml solución para perfusión intratecal

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Lioresal® 0,05 mg/1 ml solución inyectable intratecal

Cada ampolla de 1 ml contiene 0,05 mg de baclofeno (0,05 mg/ml)

Lioresal® 10 mg/20 ml solución para perfusión intratecal

Cada ampolla de 20 ml contiene 10 mg de baclofeno (0,5 mg/ml)

Lioresal® 10 mg/5 ml solución para perfusión intratecal

Cada ampolla de 5 ml contiene 10 mg de baclofeno (2 mg/ml)

Para excipientes, ver apartado 6.1 Lista de excipientes.

3. FORMA FARMACEUTICA

Lioresal® 0,05 mg/1 ml: solución inyectable intratecal.

Lioresal® 10 mg/20 ml y Lioresal® 10 mg/5 ml: solución para perfusión intratecal

4. DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Lioresal administrado por vía intratecal está indicado en pacientes con espasticidad crónica grave de origen espinal o de origen cerebral:

- que no respondan a antiespásticos administrados por vía oral (inclusive Lioresal oral) y/o que sufran efectos secundarios inaceptables con dosis orales eficaces.

- que tengan un flujo normal de líquido cefalorraquídeo

- que hayan tenido una respuesta positiva a la dosis de prueba de Lioresal por vía intratecal (ver “Posología y forma de administración”).

Población pediátrica

Lioresal administrado por vía intratecal está indicado en pacientes a partir de los 4 años de edad y menores de 18 años con espasticidad crónica grave de origen cerebral o de origen espinal (asociada a una

lesión, esclerosis múltiple, u otras enfermedades de la médula espinal) que no responden a antiespasmódicos administrados por vía oral (incluido baclofeno oral) y/o que no toleran las dosis orales eficaces.

4.2 Posología y forma de administración

Lioresal intratecal está diseñado para administrarlo inicialmente en bolo único de prueba mediante catéter espinal o punción lumbar y posteriormente de forma crónica mediante bombas implantables que permitan la administración continua de Lioresal en el espacio intratecal (bombas certificadas por la UE).

El establecimiento de un régimen de dosificación óptimo requiere que cada paciente se someta a una fase inicial de prueba con un bolo intratecal seguida de un cuidadoso ajuste individual de la dosis, como paso previo a la fase de tratamiento de mantenimiento. **La administración intratecal de Lioresal a través de un sistema de liberación implantado, sólo se realizará por médicos con los conocimientos y experiencia necesarios. Las instrucciones específicas para implantar, programar y/o rellenar la bomba vienen dadas por el fabricante y han de ser cumplidas estrictamente.**

La eficacia de Lioresal se ha demostrado en ensayos controlados y aleatorizados realizados por Medtronic Inc., utilizando el Sistema de Infusión Programable de SynchroMed®. Este dispositivo es un sistema de liberación de medicamentos con reservorios recargables que se implanta en una cavidad subcutánea, generalmente en la pared abdominal. El reservorio está conectado a un catéter intratecal que pasa por debajo de la piel hasta el espacio subaracnoideo. Se pueden usar otras bombas que hayan demostrado ser adecuadas para la administración de Lioresal por vía intratecal.

Fase de prueba

Antes de iniciar la infusión crónica de Lioresal, los pacientes han de mostrar respuesta a un bolo intratecal de Lioresal en un ensayo de prueba. Esta dosis se administra generalmente por punción lumbar o catéter intratecal.

Adultos

En adultos, la dosis inicial de prueba es de 25 ó 50 microgramos que se podrá aumentar en 25 microgramos cada 24 horas hasta que se observe una respuesta que dure aproximadamente 4-8 horas. La dosis se bombeará durante al menos 1 minuto.

Se considerará que el paciente responde al tratamiento cuando se produzca un descenso significativo del tono muscular y/o de la frecuencia y/o gravedad de los espasmos.

Existe una gran variabilidad en la sensibilidad a Lioresal. Se han observado signos de sobredosis grave (coma) en un paciente adulto tras una dosis única de prueba de 25 microgramos.

A los pacientes que no respondan a una dosis de prueba de 100 microgramos no se les administrarán más dosis ni se considerarán candidatos a una infusión intratecal continua.

Para esta dosis de prueba se dispone de ampollas de 0,05 mg/ml. La primera dosis se administrará teniendo preparado un equipo de reanimación.

Fase de determinación de la dosis

Tras haber confirmado que el paciente responde a Lioresal en la dosis de prueba, se procede a su infusión intratecal mediante un sistema de liberación a través de una bomba implantable.

La dosis diaria inicial de Lioresal que debe administrarse a través de la bomba, se determina doblando la dosis que resultó eficaz en la fase de prueba administrándola durante un periodo de 24 horas. En el caso de que el efecto de la dosis de prueba se hubiera mantenido durante más de 12 horas, la dosis inicial deberá ser la misma que la dosis de prueba pero administrada durante un periodo de 24 horas. No deberán hacerse incrementos de dosis durante las primeras 24 horas de tratamiento.

Pacientes con espasticidad de origen espinal: Tras las primeras 24 horas, la dosis se ajustará a diario lentamente hasta conseguir el efecto clínico deseado, con incrementos de dosis limitados al 10-30% de la dosis para evitar posibles sobredosis.

Pacientes con espasticidad de origen cerebral: Tras las primeras 24 horas, la dosis se ajustará diariamente de forma lenta hasta conseguir el efecto clínico deseado, con incrementos de dosis limitados al 5-15% de la dosis para evitar una posible sobredosis.

Cuando se utilizan bombas programables, la dosis sólo debería aumentarse una vez cada 24 horas. Cuando se utilizan bombas no programables con catéter de 76 cm que liberen 1 ml/día, se sugiere evaluar la respuesta al tratamiento cada 48 horas. Si la dosis diaria se ha aumentado significativamente y no se alcanza el efecto clínico deseado, se comprobará el correcto funcionamiento de la bomba y la viabilidad del catéter.

La experiencia es limitada con dosis superiores a 1000 microgramos/día.

Durante las fases de prueba y de determinación de dosis inmediatamente después del implante, los pacientes han de estar estrechamente controlados en un centro perfectamente equipado y con personal entrenado. Deberá disponerse de un equipo de reanimación para su uso inmediato en caso de reacciones graves o con riesgo para la vida del paciente o de efectos adversos intolerables. La implantación de las bombas se llevará a cabo únicamente en centros experimentados para minimizar los riesgos en la fase perioperatoria.

Tratamiento de mantenimiento

El objetivo clínico es mantener el tono muscular normal en la medida de lo posible y reducir la frecuencia y gravedad de los espasmos sin inducir efectos adversos intolerables. Deberá utilizarse la dosis mínima con la que se consiga una respuesta adecuada.

La conservación de algo de espasticidad es deseable para evitar una sensación de “parálisis” por parte del paciente. Asimismo, un nivel de tono muscular y espasmos ocasionales pueden ayudar a la función circulatoria y posiblemente prevenir la formación de trombosis venosa profunda.

Adultos

Para pacientes con espasticidad de origen espinal:

La dosis diaria puede aumentarse gradualmente en un 10-30% para mantener un control adecuado de los síntomas ajustando la velocidad de

dosificación de la bomba y/o la concentración de Lioresal en el reservorio. La dosis diaria puede también reducirse en un 10-20% si los pacientes experimentan efectos secundarios.

Para pacientes con espasticidad de origen cerebral:

La dosis diaria puede aumentarse gradualmente entre un 5 y un 20%, pero sin exceder el 20 % para mantener un adecuado control de los síntomas ajustando la velocidad de dosificación de la bomba y/o la concentración de Lioresal en el reservorio. La dosis diaria puede también reducirse entre un 10 y un 20% si los pacientes experimentan efectos secundarios.

Cuando se necesita aumentar de forma sustancial la dosis de Lioresal, se debe pensar en problemas con el catéter (es decir, está doblado o descolocado) o un mal funcionamiento de la bomba.

La dosis de mantenimiento para la infusión continua por vía intratecal de Lioresal en pacientes con espasticidad de origen espinal oscila de 12 microgramos/día a 2003 microgramos/día, pero la mayoría de pacientes se controlan adecuadamente con 300-800 microgramos/día.

En pacientes con espasticidad de origen cerebral, la dosis de mantenimiento para la infusión continua por vía intratecal de Lioresal oscila de 22 microgramos/día a 1400 microgramos/día, con una dosis diaria media de 276 microgramos/día a los 12 meses y de 307 microgramos/día a los 24 meses.

Durante el tratamiento a largo plazo aproximadamente un 5% de los pacientes se hace refractario a los incrementos de dosis, bien porque desarrollen tolerancia o bien porque se produzca un fallo en la liberación del fármaco (ver 4. 4 Advertencias y precauciones especiales de empleo - Interrupción del tratamiento). No existe suficiente experiencia para hacer recomendaciones en los casos en que se produzca tolerancia; la tolerancia, sin embargo, se ha tratado en medio hospitalario en alguna ocasión, con un periodo “libre de medicación” que consistía en reducir de forma gradual la administración de Lioresal a lo largo de 2 a 4 semanas y cambiar a métodos alternativos de manejo de la espasticidad (p.ej. administración de sulfato de morfina sin conservantes por vía intratecal). Después de algunos días, la sensibilidad a Lioresal puede

recuperarse, pudiéndose reanudar el tratamiento con la dosis de infusión continua inicial realizando de nuevo la fase de determinación de dosis para evitar problemas de sobredosificación.

Debe evaluarse periódicamente la pauta posológica, el funcionamiento del sistema de liberación y monitorizar las posibles reacciones adversas o los signos de infección.

Población pediátrica

Fase de prueba

En niños a partir de 4 años de edad y menores de 18 años, la dosis inicial de prueba por punción lumbar debe ser de 25 a 50 microgramos/día en función de la edad y la talla del niño. Los pacientes que no muestren respuesta pueden recibir un escalado de dosis de 25 microgramos/día cada 24 horas. La dosis máxima de prueba en pacientes pediátricos no debe sobrepasar los 100 microgramos/día.

Tratamiento de mantenimiento

En niños a partir de 4 años de edad y menores de 18 años con espasticidad de origen cerebral y espinal, las dosis iniciales de mantenimiento para la infusión continua a largo plazo de Lioresal por vía intratecal van desde los 25 a los 200 microgramos/día (dosis media: 100 microgramos/día). La dosis diaria total tiende a incrementarse tras el primer año de tratamiento, por lo que la dosis de mantenimiento necesita ser ajustada basándose en la respuesta clínica individual. La experiencia con dosis mayores de 1000 microgramos/día es limitada.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Lioresal por vía intratecal para el tratamiento de la espasticidad grave de origen cerebral o espinal en niños menores de 4 años de edad (ver también sección 4.4).

Interrupción del tratamiento

Excepto en el caso de sobredosis, el tratamiento con Lioresal por vía intratecal deberá siempre interrumpirse reduciendo la dosis gradualmente. Lioresal no debe interrumpirse bruscamente (ver 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Especificaciones de administración

Las ampollas de Lioresal de 10 mg/5 ml y 10 mg/20 ml se han desarrollado específicamente para su uso con bombas de infusión.

La concentración a utilizar depende de la dosis diaria total necesaria y la velocidad de infusión de la bomba, por lo que deberá consultarse las instrucciones específicas del fabricante.

Régimen de administración

Lioresal se administra generalmente como infusión continua inmediatamente después de la implantación de la bomba. Una vez el paciente está estabilizado en lo que se refiere a la dosis diaria y al estado funcional y siempre que la bomba lo permita, se puede iniciar un sistema de administración más complicado para optimizar la espasticidad en distintos momentos del día. Por ejemplo, los pacientes que sufran un aumento de los espasmos por la noche pueden requerir un aumento del 20% en su tasa horaria de infusión. Los cambios en la velocidad de infusión deberán programarse para que se inicien dos horas antes que el inicio del efecto clínico deseado.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al baclofeno o a alguno de los excipientes. El fármaco no deberá administrarse por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o epidural.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Supervisión médica

La bomba no se implantará hasta que la respuesta del paciente a la administración en bolo de Lioresal y/o a la fase de determinación de dosis se haya evaluado adecuadamente. Debido a los riesgos asociados a la administración inicial y a la determinación de la dosis de Lioresal (depresión del SNC, colapso cardiovascular y/o depresión respiratoria), estas fases se llevarán a cabo bajo supervisión médica y con un equipo adecuado, siguiendo las instrucciones descritas en el apartado de "Posología y forma de administración". El equipo de reanimación deberá estar disponible para su uso inmediato en el caso de que se detecten síntomas de sobredosis grave que amenacen la vida del enfermo. El personal sanitario deberá estar instruido adecuadamente en el tratamiento intratecal crónico.

Control del paciente

Tras la implantación quirúrgica de la bomba, especialmente durante las fases iniciales de uso y cada vez que se ajuste la velocidad de dosificación de la bomba y/o la concentración de baclofeno en el reservorio, debe controlarse rigurosamente al paciente hasta que sea evidente que su respuesta a la infusión es aceptable y razonablemente estable.

Es indispensable que el paciente y el personal sanitario reciban la información adecuada sobre los riesgos de este tipo de tratamiento. Se debe instruir al personal sanitario sobre los signos y síntomas de sobredosis, procedimientos a seguir en el caso de que esto ocurra y sobre el cuidado de la bomba y del lugar de inserción de la misma.

Fase de prueba

Es necesario realizar un control cuidadoso de las funciones respiratoria y cardiovascular durante la administración de la dosis inicial de prueba, especialmente en pacientes con enfermedad cardiopulmonar y debilidad de la musculatura respiratoria así como en los pacientes tratados concomitantemente con medicamentos del tipo de las benzodiazepinas u opiáceos, ya que corren un mayor riesgo de depresión respiratoria.

Antes de la fase de prueba con Lioresal, se debe descartar que el paciente presente una infección sistémica ya que ésta podría influir en la evaluación de la respuesta del paciente al bolo de Lioresal.

Implantación de la bomba

Debe descartarse que los pacientes presenten infecciones antes de la implantación de la bomba, ya que puede aumentar el riesgo de complicaciones quirúrgicas. Además, una infección sistémica puede complicar el ajuste de dosis. Una infección local o una mala colocación del catéter puede también dar lugar a un fallo en la liberación del fármaco, lo que puede provocar una deprivación brusca de fármaco y sus síntomas relacionados (ver Interrupción del tratamiento).

Rellenado del reservorio

El relleno del reservorio tiene que realizarlo personal cualificado siguiendo las instrucciones del fabricante de la bomba. Los intervalos de relleno deben ser cuidadosamente calculados para prevenir que el

reservorio se vacíe, ya que esto provocaría la reaparición de espasticidad grave o la aparición de síntomas de privación de Lioresal con riesgo potencial para la vida del paciente Lioresal (ver Interrupción del tratamiento).

Es necesario que el reservorio se llene en condiciones totalmente asépticas para evitar una contaminación microbiana y una infección grave del SNC como meningitis. Debe monitorizarse el paciente durante un tiempo después de cada llenado o manipulación del reservorio del medicamento.

Se tendrá extrema precaución cuando se rellene una bomba implantable equipada con una vía que permita el acceso directo al catéter intratecal, ya que la inyección directa puede provocar una sobredosis fatal.

Consideraciones complementarias relativas al ajuste de dosis

Cuando sea necesario conservar cierta espasticidad para mantener la postura erecta y el equilibrio en la marcha o cuando la espasticidad se utilice para mantener la funcionalidad óptima, Lioresal se debe usar con precaución a fin de evitar que se produzca un exceso de debilidad muscular y caídas.

Puede ser importante mantener un cierto grado de tono muscular y permitir espasmos ocasionales con el fin de que se mantenga la función circulatoria y prevenir la posible formación de trombosis venosas profundas.

Antes de iniciar la infusión de Lioresal se debería intentar interrumpir la administración de medicación oral antiespástica concomitante bajo estrecho control médico con el fin de evitar una posible sobredosis o interacciones medicamentosas adversas. Sin embargo, deben evitarse reducciones o interrupciones bruscas de los antiespásticos concomitantes durante el tratamiento crónico con Lioresal.

En pacientes con espasticidad debida a un traumatismo craneal, se recomienda no iniciar una terapia a largo plazo con Lioresal por vía intratecal hasta que los síntomas de la espasticidad sean estables (es decir, como mínimo un año después de la lesión).

Precauciones en niños

Los niños deben tener masa corporal suficiente para poder implantarles la bomba de infusión crónica. La prescripción de Lioresal por vía intratecal en la población pediátrica sólo debe realizarse por médicos especialistas con el conocimiento y experiencia necesarios. Existen muy pocos datos clínicos sobre la seguridad y eficacia del uso de Lioresal por vía intratecal en niños menores de 4 años.

Precauciones en poblaciones especiales

En pacientes con flujo anormal de líquido cefalorraquídeo la distribución del medicamento y la actividad antiespástica pueden ser inadecuadas.

Lioresal se deberá administrar con precaución a los pacientes que sufran trastornos psicóticos, esquizofrenia, estados de confusión o enfermedad de Parkinson, se les deberá mantener bajo estrecha vigilancia ya que se ha observado un empeoramiento de los síntomas con la administración oral de baclofeno.

Debe prestarse especial atención a los pacientes epilépticos ya que se han comunicado ocasionalmente crisis convulsivas durante una sobredosis, al retirar el medicamento e incluso con la administración de Lioresal a dosis terapéuticas.

Lioresal se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de disreflexia autonómica. La presencia de estímulos nociceptivos o interrupción brusca de Lioresal puede ocasionar un episodio disrefléxico autónomico.

Lioresal se utilizará con precaución en pacientes con insuficiencia cerebrovascular o respiratoria, ya que puede empeorar cuando se les administra baclofeno.

Es improbable que se produzca interacción de Lioresal con enfermedades subyacentes no relacionadas con el SNC ya que la biodisponibilidad sistémica del fármaco tras administración intratecal es sustancialmente menor que tras administración oral.

Sin embargo, y teniendo en cuenta la experiencia de la administración oral de Lioresal, se recomienda precaución cuando se administre Lioresal por vía intratecal en las siguientes situaciones: antecedentes de úlcera péptica e hipertonia de esfínter preexistente.

Insuficiencia renal

Se han notificado acontecimientos neurológicos graves en pacientes con insuficiencia renal tras la administración oral de Lioresal. Es por ello que se debe tener mucho cuidado cuando se administra Lioresal por vía intratecal en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Algunos pacientes mayores de 65 años han recibido Lioresal por vía intratecal durante los ensayos clínicos sin presentar problemas específicos. Los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles a los efectos adversos de baclofeno oral en la fase de determinación de dosis y esto puede aplicarse también a Lioresal de administración intratecal. Sin embargo, como las dosis se determinan individualmente es poco probable que se produzcan problemas cuando se tratan estos pacientes.

Interrupción del tratamiento

La interrupción brusca de Lioresal, independientemente de la causa, que se manifiesta por un aumento de espasticidad, prurito, parestesia e hipotensión, ha provocado secuelas que incluyen un estado hiperactivo con espasmos rápidos incontrolados, hipertermia y síntomas que coinciden con un Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), es decir, estado mental alterado, y rigidez muscular. En casos raros, se han producido convulsiones/status epilepticus, rabdomiolisis, coagulopatía, fallo multiorgánico y muerte. Todos los pacientes en tratamiento con Lioresal intratecal presentan potencialmente este riesgo ante la retirada del tratamiento.

Algunas características clínicas asociadas a la retirada de Lioresal intratecal pueden parecerse a disreflexia autonómica, infección (sepsis), hipertermia maligna, síndrome neuroléptico maligno u otras enfermedades asociadas a un estado hipermetabólico o rabdomiólisis generalizada.

Se debe advertir a los pacientes y cuidadores de la importancia de acudir a las visitas estipuladas de rellenado de la bomba y se les debe instruir en relación con los signos y síntomas de la retirada del baclofeno particularmente aquéllos observados en las primeras fases del síndrome de retirada.

Debe prestarse especial atención a los pacientes con riesgo aparente, es decir, pacientes con lesiones medulares a nivel T6 o por encima, dificultad para la comunicación, antecedentes de síntomas por retirada de baclofeno oral o intratecal.

En la mayoría de los casos, los síntomas de retirada aparecen algunas horas o algunos días después de interrumpir del tratamiento con Lioresal intratecal. Las razones más frecuentes para la interrupción del tratamiento con Lioresal intratecal son el mal funcionamiento del catéter (especialmente los casos de desconexión) y bajo volumen en el reservorio de la bomba. Se requiere especial atención en la programación y control del sistema de infusión, esquema de rellenado y procedimientos y alarmas de la bomba para prevenir una retirada abrupta de Lioresal intratecal. El tratamiento aconsejado tras la interrupción de Lioresal intratecal es la restauración de Lioresal intratecal a la misma dosis o dosis aproximada que antes de que el tratamiento fuera interrumpido. Sin embargo, si la restauración de la administración intratecal se retrasa, el tratamiento con fármacos agonistas gabaérgicos tales como Lioresal oral o enteral, o las benzodiacepinas orales, enterales o intravenosas, puede prevenir secuelas potencialmente fatales. No debe dependerse de Lioresal oral o enteral únicamente para detener la progresión de la interrupción de baclofeno intratecal.

Masa inflamatoria en la punta del catéter implantado:

Se han identificado casos de masa inflamatoria en el vértice del catéter implantado que pueden resultar en fallo neurológico grave. Los síntomas más frecuentes asociados a la masa inflamatoria son: 1) disminución de la respuesta terapéutica (empeoramiento de la espasticidad, retorno de la espasticidad cuando estaba bien controlada previamente, retirada de los síntomas, respuesta pobre ante dosis crecientes, o incrementos de dosis largos o frecuentes), 2) dolor, 3) disfunción/déficit neurológico. Los

médicos deberán monitorizar detenidamente los pacientes en la terapia intrarraquídea ante cualquier signo o síntoma neurológico nuevo, especialmente si se toman medicamentos elaborados en farmacia o mezclas que contengan opioides. En pacientes con signos y síntomas neurológicos nuevos que sugieran una masa inflamatoria, valore una consulta neurológica ya que muchos de los síntomas de la masa inflamatoria no se parecen a los síntomas experimentados por pacientes con espasticidad severa debido a su enfermedad. En algunos casos, la elaboración de un procedimiento de formación de imágenes podría ser apropiado para confirmar o descartar el diagnóstico de una masa inflamatoria.

Sodio

Lioresal 0,05 mg/1 ml solución inyectable intratecal contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis máxima de 2 ml (correspondiente a 100 microgramos de baclofeno), por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Lioresal 10 mg/20 ml solución para perfusión intratecal contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis máxima de 4 ml (correspondiente a 2 microgramos de baclofeno), por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Lioresal 10 mg/5 ml solución para perfusión intratecal contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis máxima de 1 ml (correspondiente a 2 microgramos de baclofeno), por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La experiencia del uso de Lioresal por vía intratecal en combinación con otros medicamentos sistémicos es insuficiente para poder predecir interacciones específicas entre fármacos, aunque se puede prever que la baja exposición sistémica observada de baclofeno tras la administración intratecal podría reducir el potencial de las interacciones farmacocinéticas (ver secciones 5.1 Propiedades farmacodinámicas y 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Interacciones anticipadas con un uso concomitante no recomendado

Levodopa/inhibidores de la DDC

El uso concomitante de Lioresal oral y levodopa/inhibidores de la DDC deriva en un aumento del riesgo de efectos adversos como alucinaciones visuales, estado de confusión, cefalea y náuseas. También se ha constatado el empeoramiento de los síntomas de parkinsonismo. Es por ello que debe extremarse la precaución cuando se administra Lioresal intratecal a pacientes que están en tratamiento con levodopa/inhibidores de la DDC.

Interacciones observadas a tener en cuenta

Anestésicos

La administración concomitante de baclofeno intratecal con anestésicos generales (p. ej. fentanilo, propofol) puede aumentar el riesgo de alteraciones cardíacas y convulsiones. Es por ello que debe extremarse la precaución cuando se administran anestésicos a pacientes que están en tratamiento con Lioresal intratecal.

Interacciones anticipadas a tener en cuenta

Morfina

El uso combinado de morfina y Lioresal por vía intratecal provocó hipotensión en un paciente. No puede excluirse la posibilidad de que esta combinación cause disnea u otros síntomas relacionados con el SNC.

No se ha estudiado la administración de otros agentes por vía intratecal junto con Lioresal y se desconoce su seguridad.

Alcohol y otras sustancias que afectan al SNC

Los efectos depresores del SNC que ejercen el alcohol y otras sustancias que afectan al SNC (p. ej. analgésicos, neurolepticos, barbitúricos, benzodiazepinas, ansiolíticos) pueden ser aditivos a los que ejerce Lioresal (ver también sección 4.7 “Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria”). También está aumentado el riesgo de depresión respiratoria.

Antidepresivos tricíclicos

El tratamiento concomitante con antidepresivos tricíclicos y baclofeno oral puede potenciar el efecto de Lioresal provocando una pronunciada

hipotonía muscular. Debe tenerse precaución cuando se administre Lioresal por vía intratecal combinado con antidepresivos tricíclicos.

Antihipertensivos

Dado que es probable que el tratamiento concomitante de baclofeno oral y medicamentos antihipertensivos produzca una reducción adicional de la tensión arterial se debe monitorizar la tensión arterial y ajustar la dosis del tratamiento antihipertensivo.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No hay recomendaciones especiales para mujeres en edad fértil.

Los datos relativos al uso de Lioresal intratecal en mujeres embarazadas son limitados.

Pequeñas cantidades de baclofeno pueden detectarse en el plasma materno tras la administración intratecal de Lioresal (ver secciones 5.1 Propiedades farmacodinámicas y 5.2 Propiedades farmacocinéticas). Los estudios realizados en animales han mostrado que baclofeno puede atravesar la barrera placentaria. Por tanto, Lioresal no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial para el feto.

Lioresal no es teratogénico en ratones, ratas y conejos (ver sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad).

Lactancia

Tras la administración oral de Lioresal a dosis terapéuticas, baclofeno pasa a la leche materna, pero en cantidades tan pequeñas que no se espera que se produzcan efectos indeseables en el lactante.

Tras la administración intratecal de Lioresal se pueden detectar pequeñas cantidades de baclofeno en el plasma materno (ver secciones 5.1 Propiedades farmacodinámicas y 5.2 Propiedades farmacocinéticas). Por tanto, no se espera encontrar baclofeno en la leche de la madre que está en tratamiento con Lioresal intratecal y tampoco hay recomendaciones especiales.

Fertilidad

Los estudios realizados en animales han mostrado que es poco probable que baclofeno administrado por vía intratecal tenga un efecto nocivo sobre la fertilidad en situaciones clínicamente relevantes (ver sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

En algunos pacientes tratados con Lioresal intratecal se han comunicado efectos depresores sobre el sistema nervioso central, tales como somnolencia y sedación. También se han notificado episodios de ataxia, alucinaciones, diplopía y síntomas de retirada. Se aconseja precaución en la utilización de vehículos o maquinaria peligrosa y en el desempeño de otras actividades que requieran un estado especial de alerta.

4.8 Reacciones adversas

Algunas de las reacciones adversas que se describen a continuación se han comunicado en pacientes con espasticidad de origen espinal pero podrían también aparecer en pacientes con espasticidad de origen cerebral. A continuación se describen las reacciones adversas más frecuentes en ambos tipos de poblaciones.

Reacciones adversas en ensayos clínicos

En la tabla 1 se describen las reacciones adversas de los ensayos clínicos agrupadas de acuerdo con la clasificación órgano-sistema de MedDRA. Dentro de cada órgano o sistema, las reacciones adversas están agrupadas por frecuencias, detallando primero las más frecuentes. Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad. Las categorías de frecuencias se definen utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), incluyendo informes aislados.

Tabla 1 Reacciones adversas

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
--

Poco frecuentes	Deshidratación.
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Depresión, ansiedad, agitación.
Poco frecuentes	Ideas de suicidio, intentos de suicidio, alucinaciones, paranoia, euforia.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Somnolencia.
Frecuentes	Convulsiones, estado de confusión, sedación, vértigo, , cefaleas, parestesias, disartria, letargia, insomnio, desorientación, /,
Poco frecuentes	Ataxia, alteración de la memoria, nistagmo . Las convulsiones y las cefaleas son más frecuentes en pacientes con espasticidad de origen cerebral que en pacientes con espasticidad de origen espinal.
Trastornos oculares	
Frecuentes	Trastornos de la acomodación, visión borrosa, diplopía.
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes	Bradicardia.
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipotensión.
Poco frecuentes	Hipertensión, trombosis venosa profunda, rubor cutáneo, palidez.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Depresión respiratoria, neumonía, disnea.
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, vómitos, estreñimiento, sequedad de boca, diarrea, disminución del apetito, aumento de la salivación.
Poco frecuentes	íleo, disfagia. hipoguesia. Las náuseas y los vómitos ocurren con más frecuencia en pacientes con espasticidad de origen cerebral que en pacientes con espasticidad de origen espinal.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	

Frecuentes	Urticaria, prurito, edema facial y/o periférico.
Poco frecuentes	Alopecia, hiperhidrosis.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Hipotonía.
Frecuentes	Hipertonía.
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Incontinencia urinaria, retención urinaria. La retención urinaria es más frecuente en pacientes con espasticidad de origen cerebral que en pacientes con espasticidad de origen espinal.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes	Disfunción sexual.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Astenia, pirexia, dolor, escalofríos.
Poco frecuentes	Hipotermia.
Raras	Síntomas de retirada con riesgo para la vida debido a fallo en la liberación de fármaco (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo - Interrupción).

Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y de literatura (frecuencia no conocida)

Las siguientes reacciones adversas proceden de la experiencia postcomercialización con Lioresal a través de notificaciones espontáneas y de la revisión de la literatura. No ha sido posible estimar consistentemente su frecuencia ya que estas reacciones han sido notificadas voluntariamente de una población de tamaño desconocido y es por ello que se ha definido la frecuencia de estas reacciones adversas como no conocida. Las reacciones adversas se detallan a continuación de acuerdo con la clasificación órgano-sistema de MedDRA. Dentro de cada órgano o sistema, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Trastornos del sistema nervioso: disforia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: bradipnea.

Reacciones adversas asociadas al sistema de liberación

Se han detectado efectos adversos asociados con el sistema de liberación (masa inflamatoria en la punta del catéter, descolocación del catéter con posibles complicaciones, infección de la cavidad, meningitis, sobredosis debida a mala manipulación del aparato), de los que en algunos casos no se puede excluir una relación causal con baclofeno (ver apartado 4.4).

4.9 Sobredosis

Debe prestarse especial atención a la presencia de signos y síntomas de sobredosis en todo momento del tratamiento, especialmente durante la fase de prueba y de determinación de dosis, y al reiniciar el tratamiento con Lioresal después de un período de interrupción.

Los signos de sobredosis pueden aparecer de manera súbita o insidiosa.

Síntomas de sobredosis: hipotonía muscular excesiva, sopor, aturdimiento, vértigo, somnolencia, convulsiones, pérdida de conciencia, hipotermia [61], salivación excesiva, náuseas y vómitos.

En las sobredosis graves se puede producir depresión respiratoria, apnea y coma. Estos casos se pueden producir p.ej. por liberación inadvertida del contenido del catéter durante el control de permeabilidad o de la posición del mismo. Otras posibles causas de sobredosis son los errores en la programación de la bomba, los aumentos de dosis demasiado rápidos y el tratamiento concomitante con Lioresal por vía oral. Deberá comprobarse también si se ha producido un mal funcionamiento de la bomba.

Tratamiento: No existe antídoto específico para tratar una sobredosis de Lioresal por vía intratecal, pero, en general, se realizarán los siguientes pasos:

1. Se retirará la solución de Lioresal que quede en la bomba lo antes posible.
2. Se intubará al paciente con depresión respiratoria, si es preciso, hasta que el fármaco se haya eliminado.

Si la punción lumbar no está contraindicada, se deberá considerar la posibilidad de extraer en el estadio inicial de la intoxicación, 30-40 ml de líquido cefalorraquídeo para reducir la concentración de baclofeno en el mismo.

Se controlarán las funciones cardiovasculares. En caso de que se produzcan convulsiones, se administrará con precaución diazepam por vía i.v.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiespástico de acción medular (Código ATC: M03B X01).

Baclofeno, análogo químico del neurotransmisor inhibidor ácido gamma-aminonobutírico (GABA). Deprime la transmisión refleja monosináptica y polisináptica en la médula espinal por estimulación de los receptores GABA_B, sin afectar la transmisión neuromuscular.

Baclofeno ejerce un efecto antinociceptivo. En enfermedades neurológicas asociadas con espasmos de la musculatura esquelética, los efectos clínicos de Lioresal se manifiestan en forma de una acción beneficiosa sobre las contracciones musculares reflejas y de una marcada mejoría del espasmo doloroso, automatismo y clonus. Por consiguiente, ventajas importantes del tratamiento incluyen la mejora en el movimiento, prevención y curación de las úlceras de decúbito y mejoría del sueño debido a la eliminación de los espasmos musculares dolorosos. Además, los pacientes experimentan mejoría en la función de la vejiga y del esfínter, haciendo más fácil la cateterización.

Se ha demostrado que baclofeno posee propiedades depresoras del SNC, causando sedación, somnolencia y depresión respiratoria y cardiovascular.

Lioresal Intratecal puede considerarse como una alternativa a procesos neuroquirúrgicos destructivos.

Introducido directamente en el espacio intratecal, baclofeno permite un tratamiento efectivo de la espasticidad a dosis por lo menos 100 veces menores que las administradas por vía oral.

Bolo intratecal

El inicio de la acción tiene lugar generalmente de media a una hora después de la administración de una dosis única intratecal. El máximo

efecto espasmolítico se observa aprox. 4 horas después de la administración y se mantiene de 4-8 horas. El inicio de la acción, la respuesta máxima y la duración de la acción puede variar individualmente dependiendo de la dosis, de la gravedad de los síntomas y del método y velocidad de administración.

Infusión continua:

La acción antiespástica del baclofeno se observa a las 6-8 horas del inicio de la infusión continua. La eficacia máxima se observa en el plazo de 24-48 horas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros cinéticos siguientes han de interpretarse teniendo en cuenta la administración intratecal y la circulación lenta del líquido cefalorraquídeo.

Absorción

La infusión directa en el espacio espinal subaracnoideo evita los procesos de absorción y permite su presencia en los lugares donde se localizan los receptores en el cordón dorsal de la médula espinal.

Distribución

Tras una sola inyección intratecal en forma de bolo o una infusión breve, el volumen de distribución calculado a partir de los niveles en el líquido cefalorraquídeo oscila entre 22 y 157 ml.

Con la infusión intratecal continua, dosis diarias de 50 a 1.200 microgramos proporcionan una concentración de baclofeno en el líquido cefalorraquídeo lumbar que oscila entre 130-1.240 ng/ml en estado estacionario. De acuerdo con la semivida medida en el líquido cefalorraquídeo, las concentraciones en éste en estado estacionario se alcanzarán al cabo de 1 a 2 días. No se dispone de datos en pacientes pediátricos.

Durante la infusión intratecal las concentraciones plasmáticas no exceden de 5 ng/ml, lo que confirma que baclofeno pasa muy lentamente a través de la barrera hematoencefálica. En pacientes pediátricos las concentraciones plasmáticas son de 10 ng/ml o inferiores.

Eliminación

La semivida de eliminación en el líquido cefalorraquídeo tras inyección intratecal única en bolo o una infusión breve de 50 a 136 microgramos de baclofeno oscila entre 1 y 5 horas. No se ha determinado la semivida

de eliminación de baclofeno tras alcanzar el estado estacionario en el líquido cefalorraquídeo.

Tanto tras inyección única en bolo como tras infusión lumbar subaracnoidea crónica utilizando una bomba implantada, el aclaramiento medio del líquido cefalorraquídeo fue de 30 ml/h.

En estado estacionario durante la infusión intratecal continua, se establece un gradiente de concentración de baclofeno en la proporción de 1,8:1 y 8,7:1 (media 4:1) entre el líquido cefalorraquídeo lumbar y el cisternal. Ello es de importancia clínica ya que la espasticidad de las extremidades inferiores puede tratarse eficazmente con poco efecto sobre los miembros superiores y con menos efectos adversos sobre el SNC debidos a efectos sobre los centros cerebrales.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Tolerancia local

Los estudios de toxicidad subagudos y subcrónicos realizados con infusión continua de baclofeno intratecal en dos especies (rata y perro) no revelaron, tras examen histológico, signos de irritación local o inflamación. Estudios preclínicos en modelos animales han demostrado que la formación de la masa inflamatoria está directamente relacionada con dosis altas y/o concentraciones elevadas de opioides intratecales y no se forma masa inflamatoria con baclofeno intratecal como agente único.

Un estudio en ratas de dos años de duración (administración oral) mostró que baclofeno no es cancerogénico. En el mismo estudio, se observó un aumento dosis-dependiente, en la incidencia de quistes ováricos y un aumento menos marcado del número de glándulas adrenales hipertrofiadas y/o hemorrágicas.

Se localizaron quistes ováricos por palpación en el 5% de pacientes con esclerosis múltiple tratadas con Lioresal oral durante períodos de hasta un año. En la mayoría de los casos estos quistes desaparecieron espontáneamente mientras las pacientes seguían en tratamiento. Se sabe que los quistes ováricos se producen espontáneamente en una proporción de la población femenina normal.

Los ensayos de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo* no mostraron evidencia de efectos mutagénicos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro sódico, agua para inyectable.

6.2 Incompatibilidades

Como norma general, las ampollas de Lioresal para administración intratecal no deberán mezclarse con otras soluciones para infusión o inyección.

La glucosa (dextrosa) ha demostrado ser incompatible debido a una reacción química que tiene lugar con el baclofeno.

6.3 Período de validez

Ampollas de 0,05 mg/1 ml: 3 años

Ampollas de 10 mg/20 ml: 5 años

Ampollas de 10 mg/5 ml: 3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Proteger de calor (Conservar a menos de 30°C).

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Ampollas de vidrio incoloro, vidrio Tipo I según Ph. Eur.

Lioresal Intratecal 0,05 mg/1 ml. Envase con 5 ampollas.

Lioresal Intratecal 10 mg/20 ml. Envase con 1 ampolla.

Lioresal Intratecal 10 mg/5 ml. Envase con 1 ampolla.

Especialidad de Uso Hospitalario

6.6 Instrucciones de uso y manipulación y eliminación

Lioresal Intratecal está diseñado para la inyección e infusión continua intratecal tal como indican las especificaciones de administración del sistema de infusión. Cada ampolla está prevista para un solo uso. Descartar cualquier porción no utilizada. No congelar. No esterilizar con calor.

Estabilidad

Lioresal Intratecal ha demostrado ser estable en el Sistema de Infusión Programable SynchroMed® durante 11 semanas. No se dispone de datos

de estabilidad de Lioresal Intratecal cuando se utilizan otros sistemas de infusión.

Los fármacos para administración parenteral deberán ser controlados antes de la administración por la posible presencia de partículas y decoloración siempre que la solución y el envase lo permitan.

Especificaciones de administración

La concentración específica a utilizar depende de la dosis total diaria requerida así como de la velocidad de liberación de la bomba. Consulte el manual del fabricante para recomendaciones específicas.

Instrucciones de dilución

Para pacientes que requieran concentraciones distintas a 50 microgramos/ml, 500 microgramos/ml ó 2.000 microgramos/ml, Lioresal Intratecal ha de diluirse, **en condiciones asépticas** con cloruro sódico para inyección estéril y libre de conservantes.

Dispositivos para la administración

Se han utilizado diferentes sistemas de administración para la aplicación intratecal prolongada. Estos incluyen el Sistema de Infusión Programable Medtronic SynchroMed® que es un sistema implantable de liberación de fármaco con reservorios rellenables, los cuales, tras anestesia general o local, se implanta en una cavidad subcutánea generalmente en la pared abdominal.

Este dispositivo está conectado a un catéter intratecal que pasa subcutáneamente al espacio subaracnoideo. Pueden obtenerse más detalles de su fabricante.

Antes de utilizar otros sistemas, deberá confirmarse que las especificaciones técnicas, inclusive la estabilidad química del baclofeno en el reservorio, cumplen los requerimientos para el uso intratecal de Lioresal.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Farmacéutica, S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013- Barcelona

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lioresal Intratecal 0,05 mg/ml: 62.346

Lioresal Intratecal 10 mg/ml: 62.348

Lioresal Intratecal 10 mg/20 ml: 62.347

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

11 febrero 1999

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2012