

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Baclofeno SUN 0,05mg/ml solución inyectable EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de 1 ml contiene 0,05 mg de baclofeno.

Cada ampolla de 1 ml contiene 3.5 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable incolora, translúcida, con pH 5.0-7.0 y os molaridad 260-320 mOsm/L.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos

Para probar la respuesta de la administración de baclofeno intratecal en la espasticidad crónica grave asociada a esclerosis múltiple, a lesiones de la médula espinal o de origen cerebral que no pueden ser tratados con éxito con un tratamiento estándar.

Población pediátrica (entre 4 y 18 años)

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

4.2. Posología y forma de administración

Forma de administración

La eficacia de Baclofeno SUN se ha demostrado en estudios clínicos utilizando el sistema de infusión SyncroMed. Este sistema es un sistema de liberación con un depósito recargable que se implanta por vía subcutánea, generalmente en la pared abdominal. El instrumento está conectado a un catéter intratecal que también funciona por vía subcutánea en el espacio subaracnoideo. No existe todavía ninguna experiencia confirmada con otros sistemas implantables de bomba.

La administración intratecal de baclofeno mediante un sistema de liberación implantado sólo debe realizarse por médicos con el conocimiento y la experiencia necesarios. Las instrucciones específicas para la implantación, programación y/o llenado de la bomba implantable vienen dadas por los fabricantes de la bomba, y deben respetarse estrictamente.

Posología

Baclofeno SUN está destinado para la administración en bolo de dosis únicas de prueba (a través de catéter espinal o punción lumbar) y para el uso crónico, en las bombas implantables adecuadas para la administración continua de baclofeno intratecal en el espacio intratecal (bombas certificadas por la UE). El establecimiento de un régimen de dosificación óptima requiere que cada paciente se someta a una fase inicial de prueba con bolo intratecal, seguida de un cuidadoso ajuste individual de la dosis, previo a la terapia de mantenimiento.

Las fases de prueba, implantación y ajuste de la dosis de la administración intratecal deben realizarse en centros hospitalarios con experiencia específica y con estrecha supervisión por médicos debidamente calificados. Se debe disponer de una unidad de cuidados intensivos para actuar de inmediato en caso de reacciones adversas graves o con riesgo para la vida del paciente.

Antes de iniciar el tratamiento a largo plazo y con el fin de establecer el régimen de dosificación óptimo para Baclofeno SUN, se debe administrar a cada paciente una inyección en bolo intratecal de Baclofeno SUN 0,05 mg/1 ml en un ensayo de prueba inicial, bien mediante un catéter intratecal o por punción lumbar. Después de esta primera inyección se debe realizar un ajuste exhaustivo de la dosis en función de las necesidades del paciente.

Este procedimiento es necesario debido a las grandes diferencias entre las dosis terapéuticamente eficaces que requieren diferentes pacientes. La administración a largo plazo se consigue mediante la implantación de una bomba para la liberación continua de baclofeno en solución al líquido cefalorraquídeo mediante Baclofeno SUN 10mg/20ml o Baclofeno SUN 10mg/5ml.

Antes de la administración con Baclofeno SUN, el espacio subaracnoideo de los pacientes con espasticidad post-traumática debe ser investigado por mielografía. Si se encuentran signos radiológicos de aracnoiditis, no se debe comenzar el tratamiento con Baclofeno SUN.

Antes de la administración de Baclofeno SUN, se debe verificar la transparencia e incoloridad de la solución. Sólo se pueden utilizar las soluciones claras prácticamente libres de partículas. Si la turbidez o alteración del color es evidente, entonces no se debe usar la solución y debe ser desechada. La solución de la ampolla es estable, isotónica, exenta de pirógenos y de antioxidantes, y tiene un pH de 5 a 7. Cada ampolla es para un solo uso.

Baclofeno SUN 0.05mg/ml solución inyectable.

Fase de prueba (hospitalizados)

Antes de iniciar la infusión crónica de Baclofeno SUN, los pacientes han de mostrar respuesta a un bolo intratecal de Baclofeno SUN en un ensayo de prueba. Esto se realiza utilizando Baclofeno SUN 0.05mg/ml solución inyectable. La dosis de prueba se administra generalmente **sin diluir** por punción lumbar o catéter intratecal. La dosis inicial de prueba es de 25 a 50 microgramos de baclofeno, que corresponden a ½ a 1 ampolla de Baclofeno SUN 0.05mg/ml. Se recomienda administrar una dosis de prueba de 25 microgramos en niños. La dosis debe ser administrada mezclándola con el líquido cefalorraquídeo (LCR) (borboteo) durante al menos 1 minuto (o más). A intervalos de 24 horas, la dosis puede aumentarse en incrementos de 25 microgramos hasta una dosis máxima de prueba de 100 microgramos de la siguiente manera:

Tabla 1:

Baclofeno SUN 0.05mg/ml solución inyectable	
Dosis de prueba [μg baclofeno]	ml de solución correspondientes al número de ampollas
25 μg	0.5ml = ½ ampolla
50 μg	1.0ml = 1 ampolla
75 μg	1.5ml = 1½ ampollas
100 μg	2.0ml = 2 ampollas

Tras cada bolo administrado, se debe supervisar al paciente entre 4 y 8 horas.

El efecto de una dosis única por vía intratecal en general, aparece entre ½ y 1 hora después de la administración. El efecto espasmolítico máximo aparece a las 4 horas después de la administración y dura alrededor de 4 a 8 horas. El momento de inicio del efecto, el pico del efecto y la duración del efecto varía de paciente a paciente y depende de la dosis, de la gravedad de los síntomas, y del modo y velocidad de la administración. 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. Si una dosis de prueba de 2 ampollas de Baclofeno SUN 0,05mg/ml (equivalente a 100 microgramos de baclofeno) no es

suficiente, la dosis no debe elevarse más allá, y el tratamiento no debe avanzar a la perfusión intratecal continua.

La tolerabilidad a la dosis de prueba varía de un sujeto a otro. Se han observado signos de sobredosis grave (coma) en un paciente adulto tras una dosis única de prueba de 25 microgramos, el tratamiento debe iniciarse únicamente bajo condiciones de internación con disponibilidad inmediata de servicios de atención médica intensiva.

Grupos especiales de pacientes

En pacientes con la circulación del LCR ralentizado debido, por ejemplo, a la obstrucción causada por inflamación o traumatismo, el retraso en la migración de Baclofeno SUN puede disminuir la eficacia antiespástica y aumentar las reacciones adversas (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal con tratamiento de baclofeno.

En pacientes con insuficiencia renal, puede ser necesario reducir la dosis debido al estado clínico o al nivel reducido de aclaramiento renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática que reciben tratamiento con baclofeno. No se recomienda un ajuste de la dosis ya que el hígado no juega un papel significativo en el metabolismo de baclofeno tras la administración intratecal del mismo. Por tanto, no se espera que la insuficiencia hepática afecte a la exposición sistémica del fármaco (ver sección 5.2).

Población pediátrica

La experiencia en niños menores de 6 años es limitada.

No se recomienda el uso de baclofeno en niños menores de 4 años debido a la falta de datos de seguridad.

La dosis de prueba inicial para la punción lumbar en pacientes a partir de los 4 años de edad y menores de 18 años debe ser de 25 a 50 microgramos/día según la edad y el tamaño del niño. Los pacientes que no experimentan una respuesta pueden recibir un aumento de la dosis de 25 microgramos/día cada 24 horas. La dosis máxima de prueba no debe superar los 100 microgramos/día en pacientes pediátricos.

Personas de edad avanzada

Como parte de estudios clínicos, algunos pacientes mayores de 65 años de edad han sido tratados con Baclofeno SUN sin que se hayan observado problemas específicos. La experiencia con los comprimidos de Baclofeno muestra, sin embargo, que los efectos colaterales pueden aparecer con más frecuencia en este grupo de pacientes. Los pacientes de edad avanzada deben ser monitorizados cuidadosamente debido a la aparición de efectos colaterales.

Interrupción del tratamiento

No hay duración límite específica prevista de tratamiento.

Salvo en situaciones de emergencia debido a una sobredosis o tras el desarrollo de reacciones adversas graves, el tratamiento siempre debe ser interrumpido mediante una reducción gradual de la dosis. Baclofeno SUN no debe interrumpirse bruscamente. En el caso de la interrupción brusca de la administración intratecal de baclofeno, pueden aparecer secuelas tales como fiebre alta, cambios en el estado mental, aumento de la espasticidad como efecto rebote y rigidez muscular, independientemente de la causa de la interrupción, y, en raras ocasiones puede progresar a convulsiones o estados epilépticos, rhabdomiólisis, fallo multiorgánico y muerte (ver sección 4.4).

La interrupción brusca de Baclofeno SUN, especialmente en dosis por encima del rango normal, puede conducir a un aumento intolerable de la espasticidad. La interrupción brusca de los comprimidos de baclofeno ha sido seguida por confusión, trastornos sensoriales, estados perturbados del ánimo con alucinaciones, convulsiones o estados epilépticos, y a veces mayor espasticidad, sobre todo después de una terapia a largo plazo.

Síntomas de abstinencia

En el caso de la interrupción brusca de la administración intratecal de baclofeno, pueden aparecer secuelas como fiebre alta, cambios en el estado mental, aumento de la espasticidad como efecto rebote y rigidez muscular, independientemente de la causa de la interrupción, y, en raras ocasiones puede derivar en convulsiones o estados epilépticos, rabdomiólisis, fallo multiorgánico y muerte (ver sección 4.4).

Los síntomas de abstinencia, posiblemente, puede confundirse con síntomas de envenenamiento. También requieren hospitalización del paciente.

Terapia en caso de aparición de síntomas de abstinencia

El diagnóstico correcto y rápido junto con el tratamiento en una unidad de urgencias o cuidados intensivos son importantes para evitar la posible amenaza de la vida debido a efectos del sistema nervioso central y sistémico tras la retirada de baclofeno intratecal (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

Baclofeno SUN no se debe administrar en caso de:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Epilepsia que no responde al tratamiento.

Baclofeno SUN no debe administrarse por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o epidural. Baclofeno SUN sólo debe ser administrado en el espacio subaracnoideo.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La terapia intratecal con baclofeno es valorable pero peligrosa. Una detenida evaluación preoperatoria es obligatoria.

Es indispensable que el paciente y el personal sanitario reciban la información adecuada sobre los riesgos de este tipo de tratamiento, y se encuentre física y psicológicamente preparado para hacer frente al uso de la bomba. Es esencial que el personal sanitario responsable y todos aquellos involucrados en el cuidado del paciente reciban la información adecuada. 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.

La prueba, implantación y el ajuste de la dosis del tratamiento por vía intratecal se debe realizar en el hospital bajo estrecha supervisión médica por médicos debidamente cualificados en centros con experiencia específica a fin de garantizar el seguimiento continuo de los pacientes.

Debido al posible peligro de la vida, eventos o reacciones adversas graves, servicios de vigilancia médica intensiva deben estar disponibles. Antes del inicio del tratamiento, se deben tener en cuenta medidas de precaución adecuadas.

En el caso de la interrupción brusca de la administración intratecal de Baclofeno SUN, secuelas tales como fiebre alta, cambios en el estado mental, el aumento de la espasticidad como efecto rebote, y rigidez muscular pueden ocurrir independientemente de la causa de la suspensión, y en casos raros puede progresar a convulsiones o estados epilépticos, rabdomiólisis, fallo orgánico múltiple y la muerte.

Antes de comenzar el tratamiento con Baclofeno SUN, cualquier tratamiento no satisfactorio con otros medicamentos antiespasmódicos debe ser eliminado.

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, incluyendo parálisis. Aunque han sido identificados con baclofeno, no han sido confirmados por contraste MRI o histopatología

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. Los médicos deben utilizar su criterio médico con respecto a la monitorización más adecuada y a las necesidades médicas específicas de sus pacientes para identificar signos y síntomas prodrómicos de la masa inflamatoria, 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.

Seguimiento del paciente

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.

Implantación de la bomba

Debe descartarse que los pacientes presenten infecciones antes de la fase de prueba con Baclofeno SUN 0,05mg/ml, 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 privación brusca de fármaco y sus síntomas relacionados. (ver sección 4.4 - Precauciones especiales para el uso , sección "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 Baclofeno SUN con riesgo potencial para la vida del paciente (ver sección 4.4 - Precauciones especiales para el uso , sección "Interrupción del tratamiento")

Al rellenar la bomba se debe tener cuidado para evitar descargar el contenido del catéter en el espacio intratecal.

Se requiere asepsia estricta para evitar la contaminación microbiana y la infección.

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, Baclofeno SUN 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.

Interrupción del tratamiento

La interrupción brusca de Baclofeno SUN, 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 epilépticos, rabdomiolisis, coagulopatía, fallo multiorgánico y muerte.

Todos los pacientes en tratamiento con baclofeno intratecal presentan potencialmente este riesgo ante la retirada del tratamiento.

Los primeros síntomas de la abstinencia de baclofeno incluyen recurrencia de la espasticidad originalmente presente, prurito, presión arterial baja y parestesia. Algunos signos clínicos de síndrome de abstinencia avanzados parecen a los de disreflexia autonómica, infección o sepsis, hipertermia maligna, síndrome neuroléptico maligno o de otras condiciones que acompañan a un estado hipermetabólico o extensiva rabdomiolisis.

Se debe advertir a los pacientes y cuidadores de la importancia de acudir a las visitas estipuladas de relleno 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. (p.ej. priapismo).

Otros síntomas de la interrupción brusca puede ser: alucinaciones, psicosis, estados maníacos o paranoides, fuertes dolores de cabeza e insomnio. Una crisis autonómica con insuficiencia cardíaca se ha observado en un caso de un paciente con un síndrome similar a síndrome del hombre rígido.

En la mayoría de los casos, los síntomas de retirada aparecen algunas horas o algunos días después de interrumpir del tratamiento con baclofeno. Las razones más frecuentes para la interrupción del tratamiento con baclofeno intratecal son el mal funcionamiento del catéter (especialmente problemas con la conexión) bajo volumen en el depósito de la bomba y final de la duración de la batería de la bomba.

Es importante una rápida y correcta confirmación del diagnóstico así como el tratamiento en una unidad de atención médica de urgencia o en una unidad de cuidados intensivos, para prevenir la posible amenaza de la vida por el SNC y los efectos sistémicos de la retirada de baclofeno intratecal. El tratamiento recomendado es la reanudación de la administración de baclofeno intratecal a la misma o aproximadamente la misma dosis que antes de la interrupción de la liberación de baclofeno intratecal. Sin embargo, si la administración de baclofeno intratecal puede reanudarse sólo después de un tiempo, el tratamiento con agonistas GABA orales o baclofeno oral o parenteral, benzodiazepinas enteral o intravenosa, pueden evitar secuelas potencialmente fatales. Sin embargo, no hay garantía de que la simple administración de baclofeno oral o enteral sea suficiente para prevenir la progresión de los síntomas de la retirada de baclofeno intratecal.

Baclofeno SUN 0,05mg/ml de solución inyectable contiene menos de 1mmol de sodio (23mg) por dosis máxima de 2ml (correspondientes a 100 microgramos baclofeno), esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Precauciones en poblaciones especiales

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

Los síntomas de **trastornos psicóticos, esquizofrenia, estados de confusión o enfermedad de Parkinson** pueden empeorar con la administración oral de baclofeno. Los pacientes que sufran estas condiciones, deberán ser tratados con precaución y mantenerlos bajo estrecha vigilancia.

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 Baclofeno SUN a dosis terapéuticas.

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

Baclofeno SUN se utilizará con precaución en pacientes con **insuficiencia cerebrovascular o respiratoria**,

Es improbable que se produzca interacción de Baclofeno SUN 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, se ha observado que después de la administración oral de Baclofeno SUN, se recomienda tener precaución en pacientes con antecedentes de úlcera péptica e hipertensión de esfínter preexistente.

Precauciones en pacientes pediátricos

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

Los niños deben tener masa corporal suficiente para poder implantarles la bomba de infusión crónica. La prescripción de Baclofeno SUN 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 Baclofeno SUN en niños menores de 4 años.

Insuficiencia renal

Tras la administración oral de baclofeno se han notificado resultados neurológicos graves en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto se debe tener precaución al administrar baclofeno en pacientes con insuficiencia renal.

En raros casos, se han registrado niveles elevados de SGOT, fosfatasa alcalina y glucosa en el suero cuando se utiliza baclofeno oral.

Personas de edad avanzada mayores de 65 años

Las personas de edad avanzada son más susceptibles de padecer efectos adversos con baclofeno oral en la fase de ajuste de la dosis y también podría producirse con baclofeno intratecal.

Escoliosis

En pacientes tratados con Baclofeno SUN se ha notificado aparición de escoliosis o empeoramiento de escoliosis preexistente. Se deben controlar los signos de escoliosis durante el tratamiento con Baclofeno SUN

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción con otros medicamentos.

No se recomienda la coadministración de otros agentes intratecales con Baclofen SUN.

Se debe intentar reducir o interrumpir los medicamentos antiespásticos orales concomitantes, preferiblemente antes de iniciar la infusión de baclofeno. Sin embargo, se debe evitar la reducción brusca o discontinuación durante el tratamiento crónico con baclofeno intratecal.

La experiencia del uso de baclofeno 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 de baclofeno observada tras la administración intratecal podría reducir el potencial de interacciones farmacocinéticas (ver sección 5.2).

La experiencia con baclofeno oral recomienda que:

Alcohol y otros compuestos que afectan al sistema nervioso central

Puede haber aumento de sedación cuando Baclofen SUN se toma concomitantemente con otros fármacos que actúan sobre el SNC (por ejemplo, analgésicos, neurolépticos, barbitúricos, benzodiazepinas, ansiolíticos) o con alcohol.. En concreto, la ingesta concomitante de alcohol se debe evitar, ya que las interacciones con el alcohol son impredecibles.

Antidepresivos tricíclicos

Cuando se toman concomitantemente comprimidos de baclofeno con algunas medicinas específicas para el tratamiento de la depresión (antidepresivos tricíclicos) se puede potenciar el efecto provocando una pronunciada hipotonía muscular. Por tanto, no se debe descartar esta interacción cuando se administre Baclofen SUN 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.

Morfina

El uso combinado de morfina y Baclofen SUN por vía intratecal provocó hipotensión en un paciente. No puede excluirse la posibilidad de que esta combinación cause problemas respiratorios o problemas relacionados con el SNC. Por este motivo, debe tenerse en cuenta el aumento del riesgo de estos síntomas durante la administración concomitante de opiáceos y benzodiazepinas.

Anestésicos

El uso concomitante de baclofeno intratecal y anestésicos generales (p. ej. fentanilo, propofol) puede aumentar el riesgo de trastornos cardíacos y convulsiones. Por tanto, se debe tener precaución cuando se administran anestésicos a pacientes que están siendo tratados con baclofeno intratecal.

Levodopa/inhibidores de la DDC

El uso concomitante de baclofeno oral y levodopa/ dopa-descarboxilasa inhibidores de la DDC conlleva un aumento del riesgo de efectos adversos como alucinaciones visuales, estado de confusión, dolor de cabeza y náuseas. También se ha notificado empeoramiento de los síntomas de parkinsonismo. Por tanto, se debe tener precaución cuando se administre baclofeno intratecal a pacientes que están en tratamiento con levodopa/inhibidores de la DDC.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos relativos al uso de baclofen en mujeres embarazadas son limitados. Pequeñas cantidades de baclofeno pueden detectarse en el plasma materno tras la administración intratecal de baclofen (ver sección

5.2). Baclofeno atraviesa la barrera placentaria y ha mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). A diferencia de la administración oral, el baclofeno intratecal no es teratogénico en ratones, ratas y conejos (ver sección 5.3).. Baclofeno SUN no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio esperado para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Baclofeno se excreta en la leche materna. No se puede realizar ninguna declaración relativa a la concentración en la leche materna porque no hay suficientes datos disponibles. Baclofeno SUN no debe utilizarse durante la lactancia, a menos que el beneficio esperado para la madre supere los posibles riesgos para el niño.

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).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Durante el tratamiento con Baclofeno SUN, la capacidad para conducir o manejar maquinaria puede verse considerablemente afectada. El consumo de alcohol aumenta el deterioro aún más.

Se han notificado efectos depresores del sistema nervioso central, tales como somnolencia y sedación en algunos pacientes tratados con baclofeno. Otros efectos incluyen ataxia, alucinaciones, diplopía, alteraciones de la visión y los síntomas de abstinencia. 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.

En pacientes tratados con baclofeno intratecal, la capacidad de seguir conduciendo o manejar maquinaria compleja debe ser evaluada de manera rutinaria por el médico.

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.

Las reacciones adversas (Tabla 2) provenientes de los ensayos clínicos se describen de acuerdo con la clasificación por órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clase se agrupan por frecuencias, las reacciones más frecuentes primero, de acuerdo. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de gravedad. Además las frecuencias se clasifican utilizando la siguiente convención: 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 ($< 1/10.000$), no conocidas (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2:

Trastornos en el metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes:	Deshidratación.
Poco frecuentes:	Ideas suicidas, intento de suicidio, paranoia, alucinaciones, disforia, humor eufórico.
No conocidas	disforia,

Trastornos del sistema nervioso	
Muy Frecuentes:	Somnolencia.
Frecuentes:	Convulsiones, estados de confusión, desorientación, letargo, trastornos del habla, dolor de cabeza, parestesia, insomnio, sedación, mareos.
Poco Frecuentes:	Ataxia, pérdida de la memoria, nistagmo.
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Trastornos de la acomodación/visión borrosa/diplopia.
Trastornos cardíacos	
Frecuentes:	Bradicardia
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipotensión ortostática
Poco Frecuentes:	Trombosis de las venas profundas, hipertensión, palidez, enrojecimiento.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	
Frecuentes:	Depresión respiratoria, aspiración, neumonía, disnea,
No conocidas	Bradipnea
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Vómitos, estreñimiento, diarrea, náuseas, boca seca, disminución del apetito, aumento de la salivación.
Poco Frecuentes:	Íleo, disfagia, disminución del gusto.
Las náuseas y vómitos aparecen con mayor frecuencia en pacientes con espasticidad cerebral que en pacientes con espasticidad espinal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Urticaria, prurito, edema periférico y / o edema facial.
Poco Frecuentes:	Alopecia, hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy Frecuentes:	Hipotonía.
Frecuentes:	Hipertonía,
No conocidas	Escoliosis
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Retención urinaria, Incontinencia urinaria.
La retención urinaria aparece con mayor frecuencia en pacientes con espasticidad cerebral que en pacientes con espasticidad espinal.	
Trastornos del sistema reproductos	
Frecuentes:	Disfunción sexual. . (Baclofen SUN puede comprometer la erección y la eyaculación, este efecto suele ser irreversible al retirar Baclofen SUN).
No conocidas	Disfunción eréctil
Trastornos generales en el lugar de administración.	
Frecuentes:	Astenia, dolor, fiebre escalofríos.
Poco frecuentes:	Hipotermia,
Raras:	Síntomas de abstinencia con peligro para la vida debido a un fallo en la liberación del fármaco, (ver sección 4.4).

Efectos adversos asociados al sistema de liberación

Pueden incluir masa inflamatoria en la punta del catéter, descolocación del catéter con posibles complicaciones, infección de la cavidad, meningitis, septicemia, hematoma con posible riesgo de inflamación, fallo de la función de la bomba y pérdida de LCR, así como perforación de la piel tras un largo tiempo, sobredosis o dosis insuficiente debida a mala manipulación del aparato por lo que en algunos casos no puede excluirse una relación causal con el baclofeno (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

A los primeros signos de sobredosis con Baclofeno SUN, el paciente ha de ser ingresado si está siendo tratado de manera ambulatoria.

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 Baclofeno SUN después de un período de interrupción.

En un caso, un paciente adulto mostró signos severos de sobredosis (coma) tras la inyección de una sola dosis de 25 microgramos de baclofeno (Baclofeno SUN). A la inversa, se han necesitado dosis diarias de 4000 microgramos y han sido toleradas en casos aislados (estudios alemanes), La dosis letal mínima registrada en los estudios alemanes es de 4000 microgramos, y la dosis máxima tolerada registrada sin secuelas es de 2000 microgramos de baclofeno (Baclofeno SUN).

Síntomas de sobredosis:

Hipotonía muscular excesiva, mareos, sopor, convulsiones, pérdida de conciencia, hipotermia, salivación excesiva, náuseas y vómitos.

En casos graves desobredosis se puede producir depresión respiratoria, apnea y coma. Los casos graves de sobredosis se pueden producir por liberación inadvertida del contenido del catéter, los errores en la programación de la bomba, los aumentos de dosis demasiado rápidos y el tratamiento concomitante con Baclofeno SUN por vía oral. Deberá comprobarse también si se ha producido un mal funcionamiento de la bomba.

Tratamiento de sobredosis:

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

- Se retirará la solución de baclofeno que quede en la bomba lo antes posible.
- Se entubará al paciente con depresión respiratoria, si es preciso, hasta que el fármaco se haya eliminado.
- Se controlarán las funciones cardiovasculares. En caso de que se produzcan convulsiones, se administrará con precaución diazepam por vía intravenosa.
- La presión arterial, el pulso, la temperatura corporal, el ritmo cardíaco y la frecuencia respiratoria deben ser monitoreados.

Si es posible hacerlo sin intervención quirúrgica, el catéter intratecal debe ser desconectado de la bomba tan pronto como sea posible, y el fluido de infusión se puede drenar de nuevo junto con algo de LCR (se sugiere hasta 30-40 ml).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Relajante muscular, otros fármacos de acción central, Código ATC: M03B X01.

Baclofeno, es un derivado p-clorofenil del ácido gamma-aminobutírico (GABA) que se encuentra en el sistema nervioso central y es el transmisor inhibitor más importante en el SNC. El baclofeno deprime la transmisión refleja monosináptica y polisináptica en la médula espinal por estimulación de los receptores GABAB, Baclofeno, análogo químico del neurotransmisor inhibitor ácido gamma-aminobutírico (GABA).

La transmisión neuromuscular no se ve afectada. Baclofeno ejerce un efecto antinociceptivo. En enfermedades neurológicas asociadas con espasmos de la musculatura esquelética, los efectos clínicos de baclofeno se manifiestan en forma de una acción beneficiosa sobre las contracciones musculares reflejas y de una marcada mejoría del espasmo doloroso, automatismo y clonus. Baclofen mejora la movilidad del paciente, facilita su manejo sin ayuda y facilita la fisioterapia.

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, todo ello representa mejoras significativas en la calidad de vida del paciente.

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

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

La disponibilidad sistémica de baclofeno tras la administración intratecal (Baclofeno SUN) es considerablemente menor que tras la administración oral (comprimidos de baclofeno).

Debido a la circulación lenta del líquido cefalorraquídeo y al gradiente de concentración de baclofeno desde la zona lumbar al LCR cisternal, los siguientes parámetros farmacocinéticos observados en este líquido deben interpretarse teniendo en cuenta la elevada variabilidad inter- e intra-pacientes.

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.

La liberación directa de baclofeno al espacio cerebroespinal permite la eficacia del tratamiento de la espasticidad con dosis que son al menos 100 veces menores que aquellas de terapia oral (comprimidos de baclofeno).

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 157ml. La media de alrededor de 75ml corresponde aproximadamente al volumen de LCR humano, e indica que es éste en el que el baclofeno se distribuye principalmente.

Con la infusión intratecal continua, dosis diarias de 50 a 1.200 microgramos proporcionan una concentración de baclofeno en el estado estacionario que oscila entre 130-1240ng/ml en el líquido cefalorraquídeo lumbar al cabo de 1 a 2 días.

En el estado estacionario con infusión continua intratecal de dosis diarias entre 95 y 190 microgramos, el gradiente de concentración medio de baclofeno que se ha encontrado desde la zona lumbar a la cisternal es de 4:1 (rango 8.7:1 1.8:1). Esto es independiente de la posición del cuerpo del paciente. Las 3 concentraciones de solución de baclofeno (densidad: $1.003 \pm 0.001 \text{ g/cm}^3$ a 23°C) son prácticamente isobáricas al LCR humano (densidad: $1.006\text{-}1.08\text{g/cm}^3$). Las concentraciones plasmáticas de baclofeno bajo la inyección intratecal de dosis utilizadas en clínica, están por debajo de 5 nanogramos /ml (≤ 10 nanogramos/ml en niños), y están por debajo de los límites de cuantificación analíticos.

Eliminación

La semivida de eliminación en el líquido cefalorraquídeo tras inyección intratecal única en bolo o una infusión breve de 50 a 135 microgramos de baclofeno oscila entre 1 y 5 horas.

Tanto tras inyección única en bolo como tras infusión lumbar subaracnoidea crónica utilizando una bomba implantada, el aclaramiento medio del líquido cefalorraquídeo fue de 30ml/h (correspondiente a la tasa de rotación fisiológica del LCR). Así, la cantidad de baclofeno inyectada durante 24 horas se elimina casi por completo en el LCR en el mismo período de tiempo. Baclofeno se elimina casi completamente por vía renal en forma inalterada. El metabolito (beta-(p-clorofenil)-ácido gamma-hidroxi-butírico) que se forma en pequeñas cantidades en el hígado, por desaminación oxidativa, es inactivo. Las investigaciones sugieren que el baclofeno no se metaboliza en el LCR. Otras vías de eliminación no se consideran significativas de acuerdo a la información de la que se dispone actualmente.

De los experimentos con animales, es evidente que la sustancia activa, tras la administración de dosis altas se acumula en el LCR. No se ha investigado hasta qué punto este hallazgo es relevante para los seres humanos y qué consecuencias cabría esperar.

Pacientes de edad avanzada

No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes de edad avanzada tras la administración de baclofeno. Cuando se administra una dosis única de formulación oral, los datos sugieren que los pacientes de edad avanzada tienen una eliminación más lenta pero una exposición sistémica similar a baclofeno en comparación con los adultos jóvenes. Sin embargo, la extrapolación de estos resultados al tratamiento de dosis múltiples no sugiere diferencias farmacocinéticas significativas entre los adultos jóvenes y los ancianos.

Población pediátrica

En los pacientes pediátricos, las respectivas concentraciones plasmáticas están en o por debajo de 10 ng/ml.

Insuficiencia hepática

No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática tras la administración de baclofeno. Sin embargo, como el hígado no juega un papel significativo en la disposición de baclofeno es poco probable que pueda alterarse su farmacocinética de forma clínicamente significativa en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes con insuficiencia renal tras la administración de baclofeno. Como baclofeno se elimina mayoritariamente inalterado en los riñones, no puede excluirse la acumulación del fármaco inalterado en pacientes con insuficiencia renal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Tolerancia local

Investigaciones histológicas con baclofeno en infusión intratecal continua, en ratas (2-4 semanas) y en perros (2-4 meses) no han revelado signos de reacciones locales o inflamación debido al baclofeno. Las reacciones descritas son debidas a la infusión del catéter.

Mutagenicidad y carcinogénesis

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

Un estudio de 2 años de duración, (administración oral) mostró que baclofeno no es cancerogénico. En el mismo estudio, se observó un aumento relacionado con la dosis, en la incidencia de quistes ováricos y un aumento menos marcado de glándulas adrenales hipertrofiadas y/o hemorrágicas en ratas hembras.

Toxicidad para la reproducción

Es poco probable que baclofeno intratecal tenga efectos adversos sobre la fertilidad o sobre el desarrollo prenatal o postnatal, en base a estudios orales en ratas y conejos. Baclofen no es teratogénico en ratones, ratas y conejos a dosis al menos 125 veces la dosis máxima intratecal en mg/kg. Se ha demostrado que baclofeno administrado por vía oral aumenta la incidencia de onfalocoele (hernias ventral) en fetos de ratas que recibieron aproximadamente 500 veces la dosis máxima intratecal expresada como mg/kg. Esta anomalía no se observó en ratones o conejos. Se ha demostrado que baclofen administrado por vía oral causa retraso en el crecimiento fetal (osificación de los huesos) en dosis que también causaron toxicidad materna en ratas y conejos. Baclofen produce ensanchamiento del arco vertebral en fetos de rata a dosis intraperitoneales altas.

Baclofeno no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas hembras. No se han investigado los posibles efectos sobre la fertilidad masculina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro sódico.

Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otras soluciones inyectables o con otras soluciones para perfusión.

6.3. Periodo de validez

Ampollas cerradas: 2 años.

Una vez abierto, el producto se debe usar inmediatamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ampollas de vidrio incoloro, vidrio Tipo I según Ph. Eur. conteniendo 1 ml de solución inyectable.
Estuches con 1 ó 5 ampollas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Descartar cualquier porción no utilizada.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baclofeno SUN 0,05mg/ml solución inyectable EFG: 72100

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

16-04-2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2018