

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SPACYR 1 mg/ml solución inyectable y para perfusión en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 1 mg (1.000 microgramos) de baclofeno.

Cada jeringa precargada de 20 ml contiene 20 mg (20.000 microgramos) de baclofeno.

Excipiente con efecto conocido:

1 ml contiene 3,54 mg de sodio, equivalentes a 0,154 mmol de Na⁺.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución clara e incolora.

pH: 5,5 - 7,5

Osmolalidad: 255 mOsm/kg - 320 mOsm/kg

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos

SPACYR está indicado en los pacientes con espasticidad crónica grave secundaria a traumatismos, esclerosis múltiple u otros trastornos de la médula espinal que no respondan al baclofeno oral u otros medicamentos antiespásticos administrados por vía oral y/o que presenten efectos adversos inaceptables con dosis orales eficaces. SPACYR es eficaz en los pacientes con espasticidad crónica grave de origen cerebral secundaria a, p. ej., parálisis cerebral, traumatismo craneoencefálico o accidente cerebrovascular.

Población pediátrica

SPACYR está indicado en pacientes de 4 a < 18 años con espasticidad crónica grave de origen medular o cerebral (asociada a lesiones, esclerosis múltiple u otras enfermedades de la médula espinal) que no respondan a los antiespásticos administrados por vía oral (incluido el baclofeno oral) y/o que presenten efectos adversos inaceptables con dosis orales eficaces.

4.2. Posología y forma de administración

La eficacia del baclofeno intratecal se ha demostrado en ensayos clínicos con una bomba certificada en la UE. Se trata de un sistema de administración implantable con un reservorio rellenable que se implanta por vía subcutánea, habitualmente en la pared abdominal. El instrumento está conectado a un catéter intratecal que pasa por vía subcutánea al espacio subaracnoideo.

La administración intratecal de baclofeno mediante un sistema de liberación implantado solo se realizará por médicos con el conocimiento y la experiencia necesarios. Los fabricantes de las bombas proporcionan instrucciones específicas para implantar, programar y rellenar las bombas implantables, que deben observarse estrictamente.

Posología

SPACYR 50 microgramos/ml es para la administración de dosis de prueba en bolos únicos (mediante catéter espinal o punción lumbar) y, para uso crónico, en bombas implantables adecuadas para la administración continua de SPACYR 500 microgramos/ml, 1.000 microgramos/ml o 2.000 microgramos/ml en el espacio intratecal (bombas certificadas en la UE). El establecimiento de la pauta posológica óptima requiere la realización de una fase de cribado inicial con un bolo intratecal en cada paciente, seguida de un ajuste individualizado muy cuidadoso de la dosis antes de la terapia de mantenimiento.

Las fases de prueba, implantación y ajuste de la dosis de la administración intratecal se deben realizar en condiciones de ingreso hospitalario, en centros con experiencia específica y bajo estrecha supervisión médica por parte de facultativos adecuadamente cualificados. Debido a los posibles incidentes potencialmente mortales o reacciones adversas graves, es preciso contar con acceso inmediato a cuidados médicos intensivos.

Solo se deben utilizar bombas fabricadas con materiales de compatibilidad conocida con el producto y que dispongan de un filtro de retención bacteriana en línea.

Antes de administrar SPACYR, se debe explorar el espacio subaracnoideo de los pacientes con espasticidad postraumática mediante una técnica de imagen apropiada (mielografía), según resulte clínicamente indicado. Si se encuentran signos radiológicos de aracnoiditis, no se debe instaurar el tratamiento con SPACYR.

Antes de la administración de SPACYR, se debe comprobar que la solución presenta un aspecto claro e incoloro. Solo se deben emplear soluciones claras prácticamente exentas de partículas. Si hay turbidez o decoloración evidentes, la solución no debe usarse y debe ser desechada.

La solución es estable, isotónica, pirógena y carente de antioxidantes y tiene un pH de 5,5-7,5. Cada jeringa precargada es para un solo uso.

Fase de cribado en los adultos

Antes de la implantación de la bomba y del inicio de la perfusión crónica de baclofeno, se debe demostrar una respuesta positiva de los pacientes a la dosis de prueba intratecal en una fase de prueba inicial. Normalmente, se administra una dosis de prueba en bolo mediante punción lumbar o un catéter intratecal, a fin de provocar una respuesta. Los pacientes no deben presentar infecciones antes del cribado, ya que la presencia de una infección sistémica puede impedir una evaluación exacta de la respuesta.

La fase de prueba inicial siempre se realizará con una solución de concentración baja que contenga 50 microgramos de baclofeno en 1 ml.

El procedimiento de cribado es el siguiente. La dosis de prueba inicial habitual en los adultos es de 25 o 50 microgramos administrados lentamente en el espacio intratecal mediante barbotaje (alternando la administración intratecal de baclofeno y la extracción de líquido cefalorraquídeo para obtener una mezcla adecuada) a lo largo de un periodo de al menos un minuto. Una respuesta positiva se define como una reducción significativa del tono muscular y/o la frecuencia y/o la gravedad de los espasmos. La dosis se puede aumentar en intervalos de al menos 24 horas mediante incrementos de 25 microgramos hasta una dosis de prueba máxima de 100 microgramos, si la respuesta es inferior a la deseada.

Tras cada inyección en bolo, se debe supervisar al paciente durante 4 a 8 horas.

La acción de una dosis intratecal única generalmente se establece en un plazo de 30 minutos a 1 hora después de la administración. El efecto espasmolítico máximo tiene lugar alrededor de 4 horas después de la administración y dura de unas 4 a 8 horas. El tiempo transcurrido hasta el inicio de la acción, la acción máxima y la duración de la acción varían de paciente a paciente en función de la pauta posológica, la gravedad de los síntomas y el modo y la velocidad de administración.

Existe una amplia variabilidad con respecto a la sensibilidad al baclofeno intratecal entre los distintos pacientes. Se han observado signos de sobredosis grave (coma) en un adulto tras una dosis de prueba única de 25 microgramos.

Los pacientes que no respondan a una dosis de prueba de 100 microgramos no deben recibir incrementos ulteriores de la dosis ni progresar a un tratamiento mediante perfusión intratecal continua.

Durante la fase de cribado, el ajuste de la dosis y los procedimientos de relleno, se debe disponer de un equipo de reanimación y personal entrenado.

La vigilancia de la función cardiorrespiratoria es esencial durante esta fase, especialmente en los pacientes con enfermedad cardiopulmonar y debilidad de los músculos respiratorios o en los tratados con preparaciones de benzodiazepinas u opiáceos, que presentan un mayor riesgo de depresión respiratoria.

Fase de cribado en la población pediátrica

La dosis de prueba inicial por punción lumbar recomendada para los pacientes de 4 a <18 años es de 25-50 microgramos/día y se administra lentamente en el espacio intratecal mediante barbotaje a lo largo de un periodo de al menos un minuto. En los pacientes que no presenten una respuesta se puede realizar un incremento escalonado de la dosis de 25 microgramos/día cada 24 horas. La dosis de cribado máxima no debe superar los 100 microgramos/día en los pacientes pediátricos.

Fase de ajuste de la dosis

Una vez establecido el grado de respuesta del paciente al baclofeno, se puede comenzar una perfusión intratecal. El baclofeno suele administrarse utilizando una bomba de perfusión que se implanta en los tejidos de la pared torácica o la pared abdominal. La implantación de las bombas se debe efectuar siempre en centros con experiencia para reducir al mínimo los riesgos durante la fase perioperatoria.

La infección puede aumentar el riesgo de complicaciones quirúrgicas y dificultar los intentos de ajuste de la dosis.

Es necesario realizar un ajuste individualizado y muy cuidadoso de la dosis debido a la posibilidad de grandes diferencias en la respuesta a una dosis determinada entre los distintos pacientes.

Tras el implante, si la duración de la acción de la dosis de prueba es superior a 12 horas, esta se establece como la dosis diaria inicial. Si la duración de la acción de la dosis de prueba es inferior a 12 horas, la dosis diaria inicial es el doble de la dosis de prueba. La dosis no debe aumentarse durante las primeras 24 horas. Una vez transcurridas las primeras 24 horas, la dosis se ajusta lentamente con una periodicidad diaria para obtener el efecto deseado.

La acción antiespástica del baclofeno se establece 6 a 8 horas después del inicio de la perfusión continua y alcanza su máximo al cabo de 24 a 48 horas.

Pacientes adultos con espasticidad de origen medular: En los pacientes adultos, una vez transcurridas las primeras 24 horas, la dosis diaria se debe incrementar lentamente en un 10 % a un 30 % y solo una vez cada 24 horas, hasta lograr el efecto clínico deseado.

Pacientes adultos con espasticidad de origen cerebral: Una vez transcurridas las primeras 24 horas, la dosis diaria se debe incrementar lentamente en un 5 % a un 15 % solo una vez cada 24 horas, hasta lograr el efecto clínico deseado.

Cuando se use una bomba programable, es aconsejable ajustar la dosis solamente una vez en cualquier periodo dado de 24 horas. En el caso de las bombas no programables con un catéter de 76 cm capaz de liberar 1 ml de solución al día, se recomiendan intervalos de 48 horas para poder evaluar la reacción a la dosis. Si un incremento considerable de la dosis diaria no se ha traducido en un aumento de la acción clínica, se debe comprobar el funcionamiento de la bomba y la permeabilidad del catéter.

Durante la fase de prueba y el periodo de ajuste de la dosis subsiguiente a la implantación, se debe mantener a los pacientes bajo estrecha vigilancia en un centro con todo el personal y los equipos necesarios. Se debe disponer de un equipo de reanimación para uso inmediato por si se produjese cualquier reacción que amenazase el pronóstico vital o apareciesen efectos adversos muy graves. Con el fin de limitar los riesgos de la fase perioperatoria, la bomba solo debe implantarse en centros con personal experimentado.

Terapia de mantenimiento en los adultos

El objetivo clínico es mantener un grado de tono muscular lo más normal posible y reducir al mínimo la frecuencia y la gravedad de los espasmos sin inducir efectos adversos intolerables. Debe utilizarse la dosis más baja capaz de producir una respuesta adecuada. Es deseable conservar una cierta espasticidad para evitar la sensación de “parálisis” por parte del paciente. Además, la existencia de un cierto grado de tono muscular y de espasmos ocasionales puede facilitar la función circulatoria y posiblemente evitar la aparición de trombosis venosas profundas.

En los pacientes con espasticidad de **origen medular**, la dosis de **mantenimiento** para las perfusiones continuas de baclofeno intratecal a largo plazo suele ser de 300 a 800 microgramos/día. Las dosis diarias mínimas y máximas registradas, administradas a pacientes individuales durante el ajuste posológico, son de 12 microgramos y 2.003 microgramos, respectivamente (ensayos en EE.UU.). La experiencia con dosis superiores a 1.000 microgramos/día es limitada. Durante los primeros meses de tratamiento, la dosis debe comprobarse y ajustarse de forma especialmente frecuente.

En los pacientes con espasticidad de **origen cerebral**, las dosis de **mantenimiento** notificadas durante la terapia a largo plazo con perfusión intratecal continua de SPACYR oscilan entre 22 y 1.400 microgramos de baclofeno al día, con dosis diarias medias de 276 microgramos tras un periodo de observación de 1 año y de 307 microgramos al cabo de 2 años. Los niños menores de 12 años suelen requerir dosis más bajas (intervalo: 24 a 1.199 microgramos/día; media: 274 microgramos/día).

Terapia de mantenimiento inicial en la población pediátrica

En los niños de 4 a <18 años con espasticidad de origen cerebral y medular, la dosis de mantenimiento inicial para la perfusión continua a largo plazo de baclofeno oscila entre 25 y 200 microgramos/día (mediana de dosis: 100 microgramos/día). La dosis diaria total tiende a aumentar durante el primer año de terapia. Por lo tanto, la dosis de mantenimiento tiene que ajustarse en función de la respuesta clínica individual. Hay limitada experiencia con dosis superiores a 1.000 microgramos/día.

Forma de administración

El baclofeno se suele administrar en forma de perfusión continua inmediatamente después del implante. Una vez estabilizado el paciente con respecto a su dosis diaria y estado funcional y siempre que la bomba lo permita, es posible iniciar una forma más compleja de liberación para optimizar el control de la espasticidad en diferentes momentos del día. Por ejemplo, los pacientes con mayor grado de espasmo por las noches pueden precisar un incremento del 20 % en la velocidad de perfusión por hora. Los cambios en la velocidad del flujo deben programarse para comenzar dos horas antes del inicio deseado del efecto clínico.

La mayoría de los pacientes requieren incrementos graduales de la dosis para mantener una respuesta óptima durante el tratamiento crónico debido a una reducción del grado de respuesta o a la progresión de la enfermedad. En los pacientes con espasticidad de origen medular, la dosis diaria puede incrementarse paulatinamente en un 10-30 % para mantener un adecuado control de los síntomas. Si la espasticidad es de origen cerebral, cualquier incremento de la dosis debe limitarse a un 20 % (intervalo: 5-20 %).

En ambos casos, la dosis diaria también puede reducirse en un 10-20 % si los pacientes presentan efectos adversos.

La necesidad de incrementar significativamente la dosis de forma súbita es indicativa de una complicación del catéter (acodamiento, desgarró o desplazamiento) o de un fallo en el funcionamiento de la bomba.

Para prevenir una debilidad excesiva, la dosis de baclofeno debe ajustarse con cautela siempre que se requiera espasticidad para conservar la función.

Alrededor del 5 % de los pacientes en tratamiento a largo plazo se hacen resistentes a los incrementos escalonados de la dosis. Esto puede deberse a un fracaso terapéutico. No se dispone de suficiente experiencia para facilitar recomendaciones sobre el abordaje del fracaso terapéutico. No obstante, este fenómeno se ha tratado ocasionalmente mediante unas “vacaciones farmacológicas” en el hospital, que consistieron en reducir paulatinamente el baclofeno intratecal a lo largo de un periodo de 2 a 4 semanas y cambiar a métodos alternativos para el tratamiento de la espasticidad (p. ej., sulfato de morfina sin conservantes por vía intratecal). Tras este periodo, puede restablecerse la sensibilidad al baclofeno intratecal: el tratamiento debe reanudarse con la dosis de perfusión continua inicial, seguida de una fase de ajuste posológico para evitar la sobredosis. Esto debe efectuarse también con el paciente ingresado.

Es preciso actuar con cautela al cambiar de baclofeno a morfina y viceversa (ver sección 4.5).

A lo largo del periodo de tratamiento, se deben realizar comprobaciones periódicas de los efectos terapéuticos y adversos de baclofeno. Estas comprobaciones se pueden realizar con mayor frecuencia durante la fase de ajuste del tratamiento que durante la fase de mantenimiento crónica. También se debe comprobar periódicamente el funcionamiento del sistema de perfusión. Una infección local o un fallo en el funcionamiento del catéter pueden interrumpir la liberación intratecal de baclofeno, con consecuencias potencialmente mortales (ver sección 4.4).

Suspensión del tratamiento

Con la excepción de las situaciones de emergencia por sobredosis, el tratamiento con baclofeno siempre debe suspenderse paulatinamente con reducciones sucesivas de la dosis. El baclofeno no debe suspenderse de forma brusca (ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Síntomas de retirada

En caso de suspensión brusca de la administración intratecal de baclofeno, pueden producirse, independientemente de la causa de la suspensión, consecuencias tales como fiebre alta, cambios en el estado mental, aumento de la espasticidad por efecto rebote y rigidez muscular que, en casos raros, pueden evolucionar a convulsiones o estado epiléptico, rabdomiolisis, fallo multiorgánico y muerte (ver sección 4.4).

Los síntomas provocados por la suspensión pueden confundirse con síntomas de envenenamiento. También requieren la hospitalización del paciente.

Tratamiento en caso de aparición de síntomas de retirada

Un diagnóstico rápido y correcto y el tratamiento en un servicio de urgencias médicas o una unidad de cuidados intensivos son fundamentales para evitar los efectos sistémicos y sobre el sistema nervioso central posiblemente mortales de la retirada del baclofeno intratecal (ver sección 4.4).

Grupos especiales de pacientes

En los pacientes con circulación lenta del LCR debido, por ejemplo, a un bloqueo causado por una inflamación o un traumatismo, el retraso en la migración del baclofeno puede reducir su eficacia antiespástica y potenciar las reacciones adversas (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática tratados con baclofeno. No se recomienda un ajuste de la dosis, ya que el hígado no desempeña un papel significativo en el metabolismo del baclofeno tras su administración intratecal. Por lo tanto, no se prevé que la insuficiencia hepática tenga repercusión sobre la exposición sistémica al baclofeno (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal tratados con baclofeno. En los pacientes con insuficiencia renal, puede ser necesario reducir la dosis en función de la situación clínica y el nivel de disminución de la función renal (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia del baclofeno para el tratamiento de la espasticidad grave de origen cerebral o medular en los niños menores de 4 años.

La implantación de la bomba requiere un cierto tamaño corporal.

Solo especialistas médicos con el conocimiento y la experiencia necesarios deberán prescribir el uso de baclofeno intratecal en la población pediátrica.

La experiencia en niños menores de 4 años es limitada.

Pacientes de edad avanzada

Dentro de los ensayos clínicos, se ha tratado a algunos pacientes mayores de 65 años con baclofeno sin que se observaran problemas específicos. Sin embargo, la experiencia con los comprimidos de baclofeno indica que en este grupo de pacientes pueden producirse reacciones adversas con mayor frecuencia. Por lo tanto, se debe mantener bajo cuidadosa vigilancia a los pacientes de mayor edad para descartar la aparición de reacciones adversas.

Administración: especificaciones particulares

SPACYR 500 microgramos/ml, 1.000 microgramos/ml y 2.000 microgramos/ml son para uso con bombas de perfusión. La concentración utilizada dependerá de los requisitos posológicos y el tamaño del reservorio de la bomba.

Consultar el manual del fabricante, en el que se incluyen todas las recomendaciones específicas.

La concentración necesaria de baclofeno al llenar la bomba depende la dosis diaria total y de la velocidad de liberación de la bomba. Si se necesitan concentraciones de baclofeno distintas de 50 microgramos/ml, 500 microgramos/ml, 1.000 microgramos/ml o 2.000 microgramos/ml, SPACYR en viales se puede diluir a una concentración más baja; la dilución debe realizarse en condiciones asépticas con una solución inyectable estéril de cloruro de sodio sin conservantes. Las instrucciones del fabricante de la bomba deben observarse a tal fin. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Epilepsia resistente al tratamiento.

El medicamento no debe administrarse por ninguna vía distinta a la intratecal. SPACYR no debe administrarse por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea ni epidural.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El baclofeno debe administrarse con precaución en pacientes:

- circulación alterada del LCR debido a una restricción en su paso;
- epilepsia u otras enfermedades cerebrales con convulsiones;
- síntomas de parálisis bulbar o parálisis parcial de la musculatura respiratoria;
- estados confusionales agudos o crónicos;
- estados psicóticos, esquizofrenia o enfermedad de Parkinson;
- antecedentes de disreflexia del sistema nervioso autónomo;

- fallo cerebrovascular y respiratorio;
- hipertensión preexistente del esfínter de la vejiga;
- deterioro de la función renal;
- úlceras pépticas;
- disfunción hepática grave.

En los pacientes con espasticidad secundaria a lesión craneoencefálica, se recomienda no proseguir a terapia intratecal con baclofeno a largo plazo hasta que los síntomas de espasticidad se estabilicen (es decir, al menos un año después de la lesión).

Las fases de prueba, implantación y ajuste de la dosis del tratamiento intratecal se deben realizar en un hospital bajo estrecha supervisión médica por parte de facultativos adecuadamente cualificados en centros con experiencia específica, con el fin de garantizar una vigilancia continua de los pacientes.

Debido a los posibles incidentes potencialmente mortales o reacciones adversas graves, es preciso contar con acceso inmediato a cuidados médicos intensivos adecuados. Antes del inicio del tratamiento, se deben adoptar las medidas de precaución pertinentes.

Tras el relleno de la bomba, se debe supervisar al paciente durante 24 horas. Un médico debe permanecer rápidamente accesible durante este periodo.

En caso de suspensión brusca de la administración intratecal de baclofeno, pueden producirse, independientemente de la causa de la suspensión, consecuencias tales como fiebre alta, cambios en el estado mental, aumento de la espasticidad por efecto rebote y rigidez muscular que, en casos raros, pueden evolucionar a convulsiones o estado epiléptico, rabdiomiolisis, fallo multiorgánico y muerte.

A fin de evitar una suspensión brusca de la administración intratecal de baclofeno, se debe prestar especial atención a la correcta programación y vigilancia del sistema de perfusión, a los horarios y procedimientos de relleno de la bomba y a las señales de alarma de la misma. Los pacientes y sus cuidadores deben recibir información sobre la necesidad de acudir a las citas programadas para rellenar la bomba y sobre los primeros síntomas de retirada del baclofeno (p. ej., priapismo). Se debe prestar especial atención a los pacientes expuestos a un riesgo evidente (p. ej., pacientes con lesiones de la médula espinal en la región de la sexta vértebra torácica o más arriba, pacientes con dificultad para hacerse entender o pacientes que ya tienen antecedentes de síntomas de retirada tras la suspensión de baclofeno oral o intratecal).

Los fabricantes de los sistemas de perfusión proporcionan instrucciones específicas para programar y rellenar las bombas, que deben observarse con exactitud. Solo se dispone de experiencia en la perfusión continua de baclofeno intratecal con el uso de un modelo de bomba concreto. No se dispone de experiencia confirmada con otros sistemas de bomba implantables.

Las condiciones previas para el tratamiento con baclofeno intratecal son la capacidad para tolerar y responder a una única inyección intratecal de una dosis de hasta 100 microgramos de baclofeno en inyección en bolo en forma de solución intratecal de 50 microgramos de baclofeno en 1 ml.

Antes del inicio del tratamiento con baclofeno, se debe retirar por completo toda terapia insatisfactoria con otros medicamentos antiespásticos.

Apoyo médico

El sistema de perfusión no se debe implantar antes de haber establecido suficientemente la reacción del paciente a las inyecciones intratecales únicas de baclofeno en dosis de 50 microgramos/ml. La primera administración intratecal, la implantación del sistema de perfusión y la primera perfusión y el ajuste de la dosis de baclofeno se asocian a riesgos tales como depresión del SNC, colapso cardiovascular y fallo respiratorio. Por consiguiente, estos pasos se deben llevar a cabo bajo ingreso hospitalario con acceso a cuidados médicos intensivos y observando las instrucciones de dosificación. Se debe disponer asimismo de las instalaciones y el apoyo necesarios para la reanimación inmediata en caso de síntomas potencialmente

mortales. El médico responsable del tratamiento debe contar con experiencia específica en la administración intratecal y los sistemas de perfusión relacionados.

Vigilancia de los pacientes

Tras la implantación quirúrgica de la bomba y especialmente durante la fase inicial de la actividad de la misma o al cambiar la concentración o la velocidad de perfusión del baclofeno, se debe mantener al paciente bajo estrecha vigilancia hasta que su situación sea estable. El médico responsable del tratamiento, el paciente y el personal hospitalario, así como las demás personas involucradas en los cuidados del paciente, deben estar adecuadamente informados sobre los riesgos de este método de tratamiento. En particular, deben conocer los síntomas de sobredosis o de retirada súbita, las medidas que se deben adoptar en estos casos y los cuidados de la bomba y del lugar de implantación.

Masa inflamatoria en la punta del catéter implantado:

Se han notificado casos de masa inflamatoria en la punta del catéter implantado que pueden provocar un grave deterioro neurológico. No obstante, no se pudo establecer una relación causal con el baclofeno intratecal. Los síntomas asociados con mayor frecuencia a la masa inflamatoria son: 1) disminución de la respuesta terapéutica (empeoramiento de la espasticidad, reaparición de la espasticidad cuando estaba previamente bien controlada, síntomas de retirada, escasa respuesta a dosis crecientes o incrementos de la dosis frecuentes o de gran magnitud), 2) dolor, 3) disfunción o déficit neurológico. Los facultativos deben vigilar cuidadosamente a los pacientes en tratamiento intrarraquídeo en busca de signos o síntomas neurológicos nuevos, especialmente si se usan medicamentos compuestos en una farmacia o mezclas que incluyen opiáceos. En los pacientes con signos o síntomas neurológicos nuevos indicativos de una posible masa inflamatoria, se debe plantear la realización de una consulta neuroquirúrgica, ya que muchos de los síntomas asociados a la misma se parecen a los que presentan los pacientes con espasticidad grave a causa de su enfermedad. En algunos casos, puede resultar apropiada la realización de una prueba de imagen para confirmar o descartar el diagnóstico de masa inflamatoria.

Implantación de la bomba:

Antes de la implantación de la bomba, los pacientes no deben presentar ninguna infección, ya que las infecciones aumentan los riesgos de complicaciones quirúrgicas. Además, una infección sistémica puede dificultar los intentos de ajuste de la dosis.

Relleno del reservorio de la bomba

El relleno del reservorio de la bomba deben realizarlo médicos especialmente formados, de acuerdo con las instrucciones proporcionadas por el fabricante de la misma. Los intervalos de relleno se deben calcular con precisión para evitar el agotamiento del reservorio, con la consiguiente reaparición de espasticidad grave (ver la sección "Fenómenos asociados a la suspensión").

El relleno debe efectuarse en condiciones estrictamente asépticas para evitar la contaminación por microorganismos y las infecciones. Cada procedimiento de relleno y cada manipulación del reservorio de la bomba deben seguirse de una fase de observación adecuada para la situación clínica. Es preciso actuar con extrema cautela al rellenar una bomba implantada que posea un puerto de acceso con conexión directa al catéter intratecal. La inyección directa a dicho catéter a través del puerto de acceso puede causar una sobredosis potencialmente mortal.

Posibilidad de contaminación debido a la superficie externa no estéril de la jeringa precargada

La solución y la vía de las jeringas precargadas son estériles, mientras que la superficie externa de las jeringas precargadas no es estéril. Deberá evitarse la contaminación de los componentes asépticos al cargar o recargar las bombas intratecales estériles con jeringas precargadas.

Notas adicionales sobre el ajuste de la dosis

En ocasiones, es necesario un cierto grado de espasticidad para mantener la postura corporal y el equilibrio u otras funciones. Con el fin de evitar una debilidad excesiva y prevenir así las caídas del paciente, la administración de baclofeno debe efectuarse con cuidado en estos casos. También puede ser necesario mantener un cierto grado de tono muscular y de espasmos ocasionales para facilitar la función circulatoria y evitar la aparición de trombosis venosas profundas.

Fenómenos asociados a la suspensión

La suspensión brusca del baclofeno, independientemente de su causa, puede manifestarse como aumento de la espasticidad por efecto rebote, prurito, parestesias (hormigueos o quemazón) e hipotensión. Esto puede generar consecuencias tales como un estado hiperactivo con espasmos rápidos e incontrolados, un aumento de la temperatura corporal y síntomas similares a los de un síndrome neuroléptico maligno, como cambios en el estado mental y rigidez muscular. En casos raros, estos síntomas han evolucionado a convulsiones o estado epiléptico, degradación muscular (rabdomiolisis), trastornos por formación de coágulos (coagulopatía), fallo multiorgánico y muerte.

Todos los pacientes tratados con baclofeno intratecal se encuentran potencialmente en riesgo de suspensión brusca. Por este motivo, es preciso informar a los pacientes y sus cuidadores sobre la necesidad de acudir a las citas programadas para rellenar la bomba y sobre los signos y síntomas de la retirada del baclofeno, especialmente los que aparecen de forma precoz (p. ej., priapismo).

Los síntomas precoces de la retirada del baclofeno son reaparición de la espasticidad originalmente existente, picor, presión arterial baja, parestesias y priapismo. Algunos signos clínicos del síndrome de retirada avanzado recuerdan a los de una disreflexia autónoma, infección o sepsis, hipertermia maligna, síndrome neuroléptico maligno u otros trastornos que acompañan a un estado hipermetabólico o una rabdomiolisis extensa.

Otros síntomas de suspensión brusca pueden ser: alucinaciones, estados psicóticos, maníacos o paranoides, cefaleas graves e insomnio. Se ha observado una crisis autónoma con insuficiencia cardíaca en un caso de un paciente con un cuadro clínico parecido al síndrome de la persona rígida.

En la mayoría de los casos, los síntomas de retirada aparecen en un plazo de horas o pocos días después de la interrupción de la administración intratecal. Los motivos habituales para la interrupción brusca de la administración intratecal son fallos en el funcionamiento del catéter (especialmente problemas con la conexión), bajo volumen en el reservorio de la bomba o descarga de la batería de la bomba. A fin de evitar una interrupción brusca de la administración intratecal de baclofeno, se debe prestar especial atención a la programación y vigilancia del sistema de perfusión, a los horarios y procedimientos de relleno de la bomba y a las señales de alarma de la misma.

Tratamiento de los síntomas de suspensión o retirada

Una confirmación rápida y correcta del diagnóstico y el tratamiento en un servicio de urgencias médicas o una unidad de cuidados intensivos son fundamentales para evitar los efectos sistémicos y sobre el SNC posiblemente mortales de la retirada del baclofeno. El tratamiento recomendado es la reanudación de la administración de baclofeno en igual o aproximadamente la misma dosis que antes de la interrupción de su liberación. No obstante, si la reanudación de la administración de baclofeno tiene que sufrir algún retraso, un tratamiento con agonistas del GABA, como baclofeno oral o entérico o benzodiazepinas orales, entéricas o intravenosas, puede evitar las consecuencias potencialmente mortales. Sin embargo, no hay garantías de que la mera administración de baclofeno oral o entérico sea suficiente para prevenir la progresión de los síntomas de retirada del baclofeno.

Insuficiencia renal

Se han notificado problemas neurológicos graves en pacientes con insuficiencia renal tras la administración de baclofeno oral. Por lo tanto, es preciso actuar con cautela cuando se administre baclofeno intratecal a los pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes de edad avanzada >65 años

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos adversos del baclofeno **oral** en la fase de ajuste de la dosis y es posible que este sea el caso también para el baclofeno intratecal.

Escoliosis

No se puede descartar el desarrollo de escoliosis o la exacerbación de una escoliosis preexistente en un número reducido de pacientes tratados con SPACYR. Durante el tratamiento con SPACYR se deben supervisar los signos de escoliosis.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Existe poca experiencia con el uso de baclofeno intratecal en combinación con medicamentos sistémicos para predecir interacciones medicamentosas específicas, aunque se ha sugerido que la baja exposición sistémica al baclofeno observada tras su administración intratecal podría reducir su capacidad para provocar interacciones farmacocinéticas (ver sección 5.2).

Cuando sea posible, se deben suspender todos los medicamentos antiespásticos orales concomitantes para evitar una posible sobredosis o interacciones indeseadas, preferiblemente antes del inicio de la perfusión de baclofeno y bajo estrecho control médico. No obstante, durante el tratamiento crónico con baclofeno se debe evitar cualquier reducción o suspensión brusca de la medicación antiespástica concomitante.

Alcohol y otros compuestos que afectan al SNC

La administración concomitante de baclofeno y otros medicamentos con efecto depresor de las funciones del sistema nervioso central (p. ej., analgésicos, neurolépticos, barbitúricos, benzodiazepinas, ansiolíticos) puede potenciar la acción del baclofeno. En particular, se debe evitar el consumo concomitante de alcohol, ya que las interacciones con este son impredecibles.

Antidepresivos tricíclicos

Cuando se toman concomitantemente con comprimidos de baclofeno, algunos medicamentos específicos para el tratamiento de la depresión (antidepresivos tricíclicos) pueden potenciar su efecto y provocar, como consecuencia, una considerable relajación muscular. Por este motivo, no es posible excluir este tipo de interacción durante la administración concomitante de baclofeno y antidepresivos tricíclicos.

Antihipertensivos

Es posible que sea necesario vigilar la presión arterial, dado que el uso concomitante de baclofeno oral y medicamentos antihipertensivos puede incrementar la magnitud de cualquier caída tensional. Si resulta pertinente, se debe reducir la dosis del medicamento antihipertensivo.

Levodopa con un inhibidor de la dopa-descarboxilasa

El uso concomitante de baclofeno oral y levodopa con un inhibidor de la dopa-descarboxilasa provocó un aumento del riesgo de efectos adversos como alucinaciones visuales, estado confusional, cefalea y náuseas. También se ha notificado empeoramiento de los síntomas de parkinsonismo. Por lo tanto, se debe actuar con cautela cuando se administre baclofeno intratecal a pacientes tratados con levodopa y un inhibidor de la dopa-descarboxilasa.

Morfina

El uso combinado de morfina y baclofeno intratecal provocó hipotensión en un paciente.

No es posible excluir que en estos casos se puedan producir también alteraciones respiratorias o del SNC. Por este motivo, durante la administración concomitante de opiáceos o benzodiazepinas se debe tener en cuenta el riesgo aumentado de estas alteraciones.

Anestésicos

El uso concomitante de baclofeno intratecal y anestésicos generales (p. ej., fentanilo, propofol) puede aumentar el riesgo de alteraciones cardíacas y convulsiones. Por lo tanto, se debe actuar con cautela cuando se administren anestésicos a pacientes tratados con baclofeno intratecal.

Hasta la fecha, no se dispone de información sobre el uso concomitante de baclofeno con otros medicamentos administrados por vía intratecal.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de baclofeno intratecal en mujeres embarazadas. Tras la administración intratecal, pueden detectarse pequeñas cantidades de baclofeno en el plasma materno (ver sección 5.2). El baclofeno atraviesa la placenta y ha mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe utilizarse baclofeno durante el embarazo, a menos que el beneficio esperado para la madre supere a los posibles riesgos para el niño.

Lactancia

El baclofeno se excreta en la leche materna, pero no se prevén niveles clínicamente relevantes debido a la baja concentración plasmática de baclofeno en las madres tratadas con baclofeno intratecal. Baclofeno puede ser utilizado durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios realizados en animales han mostrado que es improbable que el baclofeno intratecal tenga efectos adversos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad para conducir o utilizar máquinas puede verse considerablemente alterada durante el tratamiento con baclofeno intratecal. El consumo de alcohol intensifica dicha alteración.

Se han notificado efectos depresores sobre el sistema nervioso central (SNC) como somnolencia y sedación en algunos pacientes tratados con baclofeno intratecal. Otros efectos documentados son ataxia, alucinaciones, diplopía y síntomas de retirada.

En los pacientes tratados con baclofeno intratecal, el médico responsable del tratamiento debe evaluar sistemáticamente la capacidad para continuar conduciendo o manejando maquinaria compleja.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican bajo epígrafes de frecuencia, con las más frecuentes primero, 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 ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes:	Disminución del apetito.
Poco frecuentes:	Deshidratación.
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Depresión, estado confusional, desorientación, agitación, ansiedad.
Poco frecuentes:	Ideación suicida, intento de suicidio, paranoia, alucinaciones, disforia, estado de ánimo eufórico.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Somnolencia.
Frecuentes:	Convulsiones, letargo, disartria, cefalea, parestesias, insomnio, sedación, mareo. Las convulsiones y las cefaleas ocurren con mayor frecuencia en los pacientes con espasticidad cerebral.
Poco frecuentes:	Ataxia, hipotermia, disfagia, deterioro de la memoria, nistagmo.

Trastornos oculares	
Frecuentes:	Trastornos de la acomodación con visión borrosa o diplopía.
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Bradicardia.
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipotensión ortostática.
Poco frecuentes:	Trombosis venosa profunda, hipertensión, rubor, palidez.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Depresión respiratoria, neumonía por aspiración, disnea, bradipnea.
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Vómitos, estreñimiento, diarrea, náuseas, sequedad de boca, sialorrea. Las náuseas y los vómitos ocurren con mayor frecuencia en los pacientes con espasticidad cerebral.
Poco frecuentes:	Íleo, hipogeusia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Urticaria, prurito.
Poco frecuentes:	Alopecia, hiperhidrosis.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Hipotonía.
Frecuentes:	Hipertonía, astenia.
Frecuencia no conocida	Escoliosis
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Retención urinaria, incontinencia urinaria. La retención urinaria ocurre con mayor frecuencia en los pacientes con espasticidad cerebral.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes:	Disfunción sexual.
Frecuencia no conocida	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	Edema periférico, edema facial, dolor, pirexia, escalofríos.
Raras:	Síntomas de retirada potencialmente mortales debido a un fallo en la liberación del fármaco.

No siempre es posible establecer una relación causal fiable entre los acontecimientos adversos observados y la administración del baclofeno intratecal, ya que algunos también podrían ser síntomas de la enfermedad subyacente en tratamiento. Los acontecimientos adversos especialmente frecuentes como mareo, sensación de desfallecimiento, somnolencia, cefalea, náuseas, caída de la presión arterial y debilidad muscular suelen deberse a la medicación.

Las convulsiones, la cefalea, las náuseas, los vómitos y la retención urinaria ocurren con mayor frecuencia en los pacientes con espasticidad de origen cerebral que en los pacientes con espasticidad de origen medular.

Se han encontrado quistes ováricos mediante palpación en alrededor del 5 % de las pacientes con esclerosis múltiple tratadas con baclofeno oral durante hasta un año. En la mayoría de los casos, los quistes desaparecieron espontáneamente mientras las pacientes seguían recibiendo el medicamento. Se sabe que los quistes ováricos aparecen de forma espontánea en un porcentaje de la población femenina normal.

Acontecimientos adversos debidos al sistema de perfusión

Entre ellos se puede encontrar una masa inflamatoria en la punta del catéter, dislocación/acodamiento/ruptura (desgarro) del catéter con posibles complicaciones, infección en el lugar de la implantación, meningitis, septicemia, seroma y hematoma en el bolsillo quirúrgico de la bomba con posible riesgo de inflamación, fallo en el funcionamiento de la bomba y fuga de LCR, así como perforación

cutánea tras un tiempo prolongado, y sobredosis o infradosificación debido a una manipulación incorrecta, para los que no se puede descartar una relación causal con el baclofeno en algunos casos (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

Ante la aparición de los primeros síntomas de sobredosis de baclofeno intratecal, se debe ingresar al paciente si este se encontraba en régimen ambulatorio.

Se debe mantener al paciente bajo estrecha vigilancia en busca de signos y síntomas de sobredosis durante la totalidad del tratamiento, especialmente durante las fases de prueba inicial y de ajuste de la dosis, pero también durante la reintroducción del baclofeno tras una interrupción de la terapia.

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

La sobredosis puede producirse, por ejemplo, como consecuencia de una liberación accidental del contenido del catéter al comprobar su permeabilidad o posición. Otras posibles causas son errores de programación, incremento extremadamente rápido de la dosis, administración concomitante de baclofeno oral o fallos en el funcionamiento de la bomba.

En un caso, un paciente adulto mostró signos de sobredosis grave (coma) tras la inyección de una única dosis de 25 microgramos de baclofeno intratecal.

Síntomas de sobredosis: hipotonía muscular excesiva, sensación de desfallecimiento, mareo, somnolencia, sedación, convulsiones, pérdida de la consciencia, hipotermia, sialorrea, náuseas y vómitos.

En caso de sobredosis importante, se producen depresión respiratoria, apnea y coma. Las convulsiones pueden aparecer al administrar dosis crecientes o, con mayor frecuencia, durante la recuperación de una sobredosis.

Tratamiento

No existe un antídoto específico para el tratamiento de la sobredosis de baclofeno. En general, se deben adoptar las siguientes medidas:

- Los restos de solución de baclofeno intratecal se deben retirar de la bomba lo antes posible.
- Si es necesario, se debe intubar a los pacientes con depresión respiratoria hasta la eliminación del baclofeno.
- Si la punción lumbar no está contraindicada, se pueden extraer de 30 a 40 ml de LCR en las fases precoces de la intoxicación con el fin de reducir la concentración de baclofeno en el LCR.
- Mantenimiento de la función cardiovascular.
- Si se producen espasmos, se debe administrar diazepam intravenoso con cuidado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: sistema musculoesquelético; relajantes musculares, agentes de acción central; otros agentes de acción central, código ATC: M03BX01

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción exacto del baclofeno como relajante muscular y medicamento antiespástico no se conoce por completo. El baclofeno inhibe la transmisión refleja monosináptica y polisináptica en la médula espinal al estimular los receptores GABA_B. El baclofeno es un análogo químico del neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-aminobutírico (GABA).

El baclofeno no afecta a la transmisión neuromuscular. El baclofeno ejerce un efecto antinociceptivo. En las enfermedades neurológicas asociadas a espasmo de los músculos esqueléticos, los efectos clínicos del baclofeno se manifiestan como una acción beneficiosa sobre las contracciones musculares reflejas y un marcado alivio de los espasmos dolorosos, el automatismo y el clono. El baclofeno mejora la movilidad del paciente, permitiéndole una mayor autonomía, y facilita la fisioterapia. Tanto en los seres humanos como en los animales, se ha constatado que el baclofeno posee propiedades depresoras generales sobre el sistema nervioso central, causantes de sedación, somnolencia y depresión respiratoria y cardiovascular. Además, se ha demostrado un efecto inhibitor dependiente de la dosis en la función eréctil masculina debido a la estimulación del receptor de GABA_B.

Bolo intratecal

El inicio de la acción tiene lugar generalmente 30 minutos a una hora después del bolo intratecal. El efecto espasmolítico máximo se observa aproximadamente 4 horas después de la administración y los efectos pueden durar de 4 a 8 horas. El inicio, la respuesta máxima y la duración de la acción pueden variar entre los distintos pacientes en función de la dosis, la gravedad de los síntomas y el método y la velocidad de administración del fármaco.

Perfusión continua

La acción antiespástica del baclofeno intratecal se observa por primera vez 6 a 8 horas después del inicio de la perfusión continua. La actividad máxima se observa al cabo de 24 a 48 horas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Al considerar los datos farmacocinéticos del baclofeno intratecal, se deben tener en cuenta los efectos de la lenta circulación del LCR.

Absorción

La perfusión directa en el espacio subaracnoideo medular soslaya los procesos de absorción y permite el acceso a los receptores localizados en el asta dorsal de la médula espinal.

La introducción directa del baclofeno en el espacio intratecal permite lograr concentraciones eficaces en el SNC con concentraciones plasmáticas al menos 100 veces menores que las generadas con la administración oral.

Distribución

Tras una única inyección en bolo o perfusión rápida intratecal, el volumen de distribución calculado a partir de la concentración en el LCR oscila entre 22 y 157 ml. La media de alrededor de 75 ml corresponde aproximadamente al volumen de LCR humano e indica que es en este en el que se distribuye principalmente el baclofeno.

Metabolismo o Biotransformación

Con la perfusión intratecal continua de dosis diarias comprendidas entre 50 y 1.200 microgramos, se alcanzan concentraciones de estado estacionario de baclofeno en el LCR lumbar de 130 a 1.240 nanogramos/ml en un plazo de 1 a 2 días.

Durante la perfusión intratecal continua de dosis diarias comprendidas entre 95 y 190 microgramos, una vez alcanzado el estado estacionario, se produce un gradiente de concentración de baclofeno que oscila entre 1,8:1 y 8,7:1 (media = 4:1) entre el LCR lumbar y el LCR de las cisternas subaracnoideas. Esto reviste importancia clínica, ya que la espasticidad de los miembros inferiores puede tratarse eficazmente sin ejercer una gran influencia sobre los miembros superiores, con menos efectos adversos sobre el sistema nervioso central debidos a la acción del medicamento sobre los centros cerebrales.

Las concentraciones plasmáticas de baclofeno derivadas de la perfusión intratecal de las dosis clínicas del fármaco son inferiores a 5 nanogramos/ml (≤ 10 nanogramos/ml en niños) y se encuentran, por lo tanto, por debajo de los límites de cuantificación analíticos. Durante la perfusión intratecal, las concentraciones plasmáticas no superan los 5 ng/ml, lo que confirma que el baclofeno atraviesa lentamente la barrera hematoencefálica.

Eliminación

La semivida de eliminación del LCR tras la administración de una única inyección en bolo o perfusión rápida intratecal de 50 a 135 microgramos de baclofeno oscila entre 1 y 5 horas. Tanto después de una única inyección en bolo como de una perfusión continua en el espacio subaracnoideo mediante una bomba implantada, el aclaramiento medio del LCR es de aproximadamente 30 ml/hora (correspondiente a la tasa de recambio fisiológico del LCR).

Por lo tanto, la cantidad de baclofeno perfundida a lo largo de 24 horas se elimina casi completamente con el LCR en este mismo periodo de tiempo. El baclofeno sistémico se elimina casi en su totalidad por vía renal de forma inalterada. Un metabolito (ácido beta-[p-clorofenil]-gamma-hidroxibuírico) formado en pequeñas cantidades en el hígado mediante 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 con la información actualmente disponible.

Linealidad/ No linealidad

Según los experimentos realizados en animales, es evidente que el principio activo se acumula en el LCR tras la administración de dosis altas. No se ha investigado hasta qué punto este hallazgo es relevante para los seres humanos y qué consecuencias podría tener.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

En los pacientes pediátricos, las concentraciones plasmáticas son iguales o inferiores a 10 ng/ml.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática tras la administración de baclofeno. No obstante, dado que el hígado no desempeña un papel significativo en la eliminación del baclofeno, es improbable que su farmacocinética se vea alterada de forma clínicamente relevante en los pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal tras la administración de baclofeno. Dado que el baclofeno se elimina principalmente sin cambios por los riñones, no se puede descartar la acumulación de principio activo inalterado en los pacientes con insuficiencia renal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Tolerabilidad local

Las investigaciones histológicas en los estudios con perfusión intratecal continua de baclofeno en ratas (2-4 semanas) y perros (2-4 meses) no han mostrado signos de inflamación ni reacción local secundarias al baclofeno.

Tras 3 meses de perfusión intratecal en ovejas, se observó una leve masa inflamatoria en el examen histopatológico, que no se asoció a ninguna observación clínica.

Genotoxicidad y carcinogenicidad

Las pruebas de genotoxicidad *in vivo* e *in vitro* no han mostrado efectos mutágenos.

Un estudio de 2 años en ratas (vía oral) ha mostrado que el baclofeno no es carcinógeno. Este estudio mostró un aumento de la incidencia de quistes ováricos dependiente de la dosis y un incremento menos marcado de la incidencia de hipertrofia y/o hemorragia de las glándulas suprarrenales. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Toxicidad para la reproducción

El baclofeno no tuvo efectos sobre la fertilidad de las ratas hembras. No se han investigado sus posibles efectos sobre la fertilidad masculina. El baclofeno no es teratógeno en ratones, ratas y conejos en dosis al menos 125 veces superiores a la dosis intratecal máxima en mg/kg. El baclofeno administrado por vía oral ha mostrado aumentar la incidencia de onfaloceles (hernias ventrales) en los fetos de ratas tratadas con una dosis aproximadamente 500 veces superior a la dosis intratecal máxima expresada en mg/kg. Esta anomalía no se observó en ratones ni conejos.

Se ha constatado que el baclofeno oral retrasa el crecimiento fetal (osificación de los huesos) en dosis que también causaron toxicidad materna en ratas y conejos. El baclofeno en una dosis intraperitoneal elevada causó un ensanchamiento del arco vertebral en los fetos de rata.

Según se desprende de los estudios por vía oral en ratas, es improbable que el baclofeno intratecal tenga efectos adversos sobre el desarrollo prenatal o postnatal.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Se ha constatado que la glucosa es incompatible con el baclofeno, ya que se produce una reacción química entre ambas sustancias.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

3 años

Después de abrir el producto debe utilizarse inmediatamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.
No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Jeringas precargadas claras e incoloras de vidrio tipo I (Ph. Eur.). Los tapones están fabricados con goma de halobutilo. Cada jeringa viene envasada en una bandeja de plástico (acondicionamiento intermedio).

Tamaño del envase

1 jeringa precargada de 20 ml.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cada jeringa precargada es para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

El medicamento y la vía por donde pasa el líquido son estériles; el exterior de la jeringa no es estéril.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Piramal Critical Care B.V.
Rouboslaan 32 (ground floor),
2252 TR,
Voorschoten,
Los países bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

80231

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

Fecha de la primera autorización: Febrero 2016
Fecha de la última renovación: Marzo 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2020