

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

29 juin 2016

*baclofène***LIORESAL 10 mg, comprimé sécable**

B/50 (CIP : 34009 317 161 8 1)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S

Code ATC	<b>M03BX01 (myorelaxant à action centrale)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<p>« <b>Adulte :</b> Le baclofène est indiqué comme traitement des :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Contractures spastiques de la sclérose en plaques.</li> <li>• Contractures spastiques des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique).</li> <li>• Contractures spastiques d'origine cérébrale.</li> </ul> <p><b>Population pédiatrique (6 à 18 ans) :</b> Le baclofène est indiqué comme traitement symptomatique de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Contractures spastiques d'origine cérébrale (infirmité motrice cérébrale infantile, accident cérébrovasculaire, maladie cérébrale néoplasique ou dégénérative).</li> <li>• Spasticité musculaire survenant dans les maladies de la moelle épinière d'origine infectieuse dégénérative, traumatique, néoplasique ou secondaire à une sclérose en plaques, une paralysie spinale spastique, une sclérose latérale amyotrophique, une syringomyélie, une myélite transverse. »</li> </ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	16/12/1997 (procédure nationale). Rectificatifs en date du 18/11/2013 ( <i>cf.</i> tableau face/face en annexe).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Médicament pris à charge à titre dérogatoire dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation depuis le 02/04/2014, dans les indications suivantes : - « aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles, - réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS chez des patients alcoolodépendants à haut risque et en échec des traitements disponibles ».
Classification ATC	2015 M Muscle et squelette M03 Myorelaxant M03B Myorelaxant à action centrale M03BX Autres médicaments à action centrale M03BX01 baclofène

## 02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 01/01/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 7 septembre 2011, la Commission a considéré que le SMR de LIORESAL restait modéré dans les indications de son AMM.

Depuis 2011, le libellé d'AMM de LIORESAL a été modifié pour mentionner clairement les indications chez les enfants et adolescents de 6 à 18 ans. Toutefois, l'utilisation du baclofène dans la population pédiatrique dans ces mêmes indications était déjà mentionnée dans le paragraphe « 4.2 Posologie et mode d'administration » de l'ancien RCP (*cf.* tableau face/face en annexe). En conséquence, ce nouveau libellé d'AMM n'est pas considéré comme une extension d'indication.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

« *Adulte* :

Le baclofène est indiqué comme traitement des :

- Contractures spastiques de la sclérose en plaques.
- Contractures spastiques des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique).
- Contractures spastiques d'origine cérébrale.

*Population pédiatrique (6 à 18 ans) :*

Le baclofène est indiqué comme traitement symptomatique de :

- Contractures spastiques d'origine cérébrale (infirmité motrice cérébrale infantile, accident cérébrovasculaire, maladie cérébrale néoplasique ou dégénérative).

- Spasticité musculaire survenant dans les maladies de la moelle épinière d'origine infectieuse dégénérative, traumatique, néoplasique ou secondaire à une sclérose en plaques, une paralysie spinale spastique, une sclérose latérale amyotrophique, une syringomyélie, une myélite transverse. »

## 03.2 Posologie

Cf. RCP

# 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

## 04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

## 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/10/2008 au 30/09/2014).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant notamment les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » et « contre-indications » (cf. tableau face/face en annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

## 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hivers 2015), LIORESAL a fait l'objet de 113 563 prescriptions.

LIORESAL est majoritairement prescrit dans les scléroses en plaques (21% des prescriptions).

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la spasticité et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>1,2,3,4</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 07/09/2011, la place de LIORESAL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

---

<sup>1</sup> NICE clinical guideline n°145. Spasticity in children and young people with non-progressive brain disorders, management of spasticity and co-existing motor disorders and their early musculoskeletal complications. Juillet 2012.

<sup>2</sup> NICE clinical guideline n°186. Multiple sclerosis management of multiple sclerosis in primary and secondary care. Octobre 2014.

<sup>3</sup> AFSSAPS. Recommandations de bonnes pratiques : traitements médicamenteux de la spasticité. Actualisé en 2011.

<sup>4</sup> Gold R. et al. Advances in the management of multiple sclerosis spasticity: multiple sclerosis spasticity guidelines. Expert Rev Neurother 2013; 13: 55-9.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 07/09/2011 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

► Les causes de la spasticité sont les atteintes du système nerveux central (cerveau ou moelle), de type vasculaire, traumatique, infectieux ou dégénératif. La spasticité peut provoquer des lésions cutanées, des lésions articulaires, favoriser la survenue de rétractions musculo-tendineuses. Toutes ces complications sont sources de douleurs et donc d'accentuation de la spasticité. La spasticité peut rendre difficile voire impossible la station debout, les transferts, la marche, la préhension, l'habillage, la toilette. Les fonctions vésico-sphinctériennes et génito-sexuelles peuvent aussi être altérées. En termes de handicap et de qualité de vie, le retentissement de la spasticité peut être important.

- Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- Il existe des alternatives médicamenteuses ou non médicamenteuses.
- Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par LIORESAL reste modéré dans l'ensemble des indications de l'AMM.**

### 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.**

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

#### ► **Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

## ANNEXE

Les ajouts sont identifiés en caractères **surlignés** et les suppressions en caractères ~~barrés~~. Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau.

Rubriques	Ancien RCP	Nouvel RCP
<b>4.1 Indications thérapeutiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contractures spastiques de la sclérose en plaques.</li> <li>• Contractures spastiques des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique).</li> <li>• Contractures spastiques d'origine cérébrale.</li> </ul>	<p><b>Adulte</b>  <b>Le baclofène est indiqué comme traitement des :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Contractures spastiques de la sclérose en plaques.</li> <li>• Contractures spastiques des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique).</li> <li>• Contractures spastiques d'origine cérébrale.</li> </ul> <p><b>Population pédiatrique (6 à 18 ans)</b>  <b>Le baclofène est indiqué comme traitement symptomatique des :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Contractures spastiques d'origine cérébrale (infirmité motrice cérébrale infantile, accident cérébro-vasculaire, maladie cérébrale néoplastique ou dégénérative).</li> <li>• Spasticité musculaire survenant dans les maladies de la moelle épinière d'origine infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplastique ou secondaire à une sclérose en plaques, une paralysie spinale spastique, une sclérose latérale amyotrophique, une syringomyélie, une myélite transverse.</li> </ul>
<b>4.2 Posologie et mode d'administration</b>	<p><b><u>Mode d'administration</u></b>  Voie orale.  Les comprimés sont à absorber au cours des repas avec un verre d'eau.  <b><u>Durée d'administration</u></b>  Adaptée individuellement, la posologie est lentement progressive.  La dose la plus faible possible compatible avec une réponse optimale est recommandée.</p> <p>Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint après 6 à 8 semaines de traitement aux doses maximales, le traitement sera réévalué.  <del>En cas d'arrêt du traitement, celui-ci devra être progressif (en 1 à</del></p>	<p><b>Posologie</b></p> <p>Adaptée individuellement, la posologie est lentement progressive.  La dose la plus faible possible compatible avec une réponse optimale est recommandée.  <b>La posologie optimale doit être ajustée individuellement de sorte à réduire les clonies, les spasmes des muscles fléchisseurs/extenseurs et la spasticité, tout en évitant le plus possible la survenue d'effets indésirables.</b>  <b>Pour prévenir une faiblesse excessive et les chutes, LIORESAL doit être utilisé avec prudence lorsque la spasticité est nécessaire pour permettre le maintien de la station debout, l'équilibre de l'appareil locomoteur ou d'autres fonctions. Un certain degré de clonie musculaire et des spasmes occasionnels peuvent être importants pour soutenir les fonctions circulatoires et prévenir éventuellement une thrombose veineuse profonde.</b>  Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint après 6 à 8 semaines de traitement aux doses maximales, le traitement sera réévalué.  <b>A l'exception des situations d'urgence liées au surdosage ou à la survenue d'effet indésirables graves, l'arrêt du traitement devra toujours être</b></p>

	<p>2 semaines, par paliers de 10 ou 15 mg) (voir rubrique 4.4). Si les symptômes réapparaissent, le traitement doit être repris à la dose antérieure.</p> <p><u>Chez l'adulte</u> : débiter par 15 mg par jour en 2 à 3 prises et augmenter les doses progressivement (par exemple 15 mg tous les 3-4 jours) jusqu'à obtention de la dose quotidienne qui se situe entre 30 et 75 mg par jour. Une prise au coucher peut être recommandée dans les cas d'une spasticité douloureuse nocturne.</p> <p>En milieu hospitalier, des posologies journalières de 100 à 120 mg peuvent être atteintes. Au cours de rééducation des spasticités neurologiques, une posologie journalière de 30 à 40 mg est souvent suffisante.</p> <p><u>Chez l'enfant à partir de 6 ans</u> : le traitement est initié avec de très faibles doses de l'ordre de 0,3 mg/kg/jour de préférence en 2 à 3 prises. Compte tenu des doses recommandées et des présentations disponibles, LIORESAL ne convient pas aux enfants de moins de 33 kg. Le dosage quotidien doit être augmenté avec précaution par période d'une à deux semaines jusqu'à la posologie optimale pour l'enfant. [...].</p> <p><u>Sujet insuffisant rénal ou dialysé</u> : choisir une posologie quotidienne initiale d'environ 5 mg/jour. Des signes et symptômes de surdosage ont été rapportés avec des doses supérieures à 5 mg par jour.</p>	<p><b>progressif</b> (en 1 à 2 semaines, par paliers de 10 ou 15 mg) (voir rubrique 4.4). Si les symptômes réapparaissent, le traitement doit être repris à la dose antérieure.</p> <p><b>Adultes</b> Débiter le traitement par 15 mg par jour, <b>de préférence</b> en 2 à 3 prises, et augmenter les doses progressivement <b>avec prudence</b> (par exemple 15 mg tous les 3-4 jours) jusqu'à obtention de la dose quotidienne optimale qui se situe <b>habituellement</b> entre 30 et <b>80</b> mg par jour. Une prise au coucher peut être recommandée dans les cas d'une spasticité douloureuse nocturne. <b>Chez certains patients particulièrement sensibles aux médicaments, il est préférable de débiter avec une dose quotidienne moins élevée (5 ou 10 mg) et d'augmenter cette dose de manière très progressive (voir rubrique 4.4).</b></p> <p>En milieu hospitalier, des posologies journalières pouvant aller jusqu'à 100 à 120 mg peuvent être administrées <b>sous surveillance clinique étroite</b>. Au cours de rééducation des spasticités neurologiques, une posologie journalière de 30 à 40 mg est souvent suffisante.</p> <p><b>Populations particulières</b> <b>Population pédiatrique (6 à 18 ans):</b> Le traitement est <b>débuté</b> avec de très faibles doses de l'ordre de 0,3 mg/kg/jour réparties en 2 à <b>4</b> prises (<b>4 prises de préférence</b>). Compte tenu des doses recommandées et des présentations disponibles, LIORESAL ne convient pas aux enfants de moins de 33 kg. Le dosage quotidien doit être augmenté avec précaution par période d'une à deux semaines jusqu'à la posologie optimale pour l'enfant. [...].</p> <p><b>Insuffisance rénale ou dialyse :</b> Choisir une posologie quotidienne initiale d'environ 5 mg/jour. Des signes et symptômes de surdosage ont été rapportés avec des doses supérieures à 5 mg par jour. <b>La posologie du baclofène doit être ajustée en fonction de sa concentration plasmatique chez les insuffisants rénaux. Une courte hémodialyse est un moyen efficace d'éliminer le baclofène en excès dans la circulation sanguine.</b></p> <p><b>Insuffisance hépatique :</b> Aucune étude n'a été menée chez les patients ayant une insuffisance hépatique et traités par LIORESAL. Le foie ne joue pas un rôle primordial dans le métabolisme du baclofène administré par voie orale (voir rubrique 5.2). Cependant, LIORESAL peut provoquer une augmentation des enzymes hépatiques. LIORESAL doit être administré avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).</p> <p><b>Mode d'administration</b> Voie orale. <b>Les comprimés sont à absorber au cours des repas avec un verre d'eau.</b></p>
--	--	---

		En raison de sa forme pharmaceutique, LIORESAL n'est pas adapté chez l'enfant de moins de 6 ans (environ 33 kg).
<b>4.3 Contre-indications</b>	<p>Ce médicament est contre-indiqué dans le cas suivant:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hypersensibilité connue au baclofène ou à l'un des excipients.</li> <li>enfant de moins de 6 ans, en raison de la forme pharmaceutique non adaptée avant cet âge.</li> <li>hypersensibilité ou intolérance au gluten en raison de la présence d'amidon de blé (gluten)</li> </ul> <p>Ce médicament est généralement déconseillé au cours du premier trimestre de la grossesse.</p>	<p>Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hypersensibilité connue au baclofène ou à l'un des excipients.</li> <li>chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie coeliaque).</li> </ul>
<b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b>	<p>[...]</p> <p>Ne pas interrompre brutalement le traitement; <del>en effet des états confusionnels, psychotiques, maniaques ou paranoïdes, des hallucinations, des convulsions voire un état de mal épileptique, des dyskinésies ont été observés à l'arrêt brutal du traitement.</del></p> <p>Le risque de dépression respiratoire lors de la co-prescription de médicaments dépresseurs du SNC est augmenté. Une surveillance particulière des fonctions respiratoires et cardio-vasculaires est essentielle chez les patients souffrant de maladies cardio-pulmonaires ou de parésie des muscles respiratoires.</p> <p>L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients atteints de porphyrie, par extrapolation à partir de données animales.</p> <p><b><u>Précautions d'emploi</u></b>  <del>Utilisation prudente chez les patients insuffisants hépatiques ayant des antécédents d'ulcère gastrique ou duodéal, de troubles rénaux, de troubles</del></p>	<p>[...]</p> <p><b><u>Population pédiatrique</u></b>  L'expérience clinique de l'utilisation du baclofène chez l'enfant de moins de 1 an est très limitée.</p> <p><b><u>Interruption du traitement</u></b>  Ne pas interrompre brutalement le traitement en raison du risque de syndrome de sevrage. En effet un arrêt brutal du traitement (par analogie avec ce qui a été observé en cas d'administration par voie intrathécale) peut entraîner un syndrome de sevrage parfois léthal avec les symptômes suivants en relation avec une probable élévation du tonus sérotoninergique : troubles neuromusculaires (spasticité, dyskinésie, rhabdomyolyse, paresthésie, convulsions voire état de mal épileptique), prurit, dysautonomie (hyperthermie, hypotension), troubles de la conscience et du comportement (état confusionnel, hallucinations, état psychotique maniaque ou paranoïde) et coagulopathie.  Sauf urgence liée à un surdosage ou à la survenue d'effets indésirables graves, le traitement doit toujours être arrêté progressivement (sur une période d'environ 1 à 2 semaines).</p> <p><b><u>Troubles respiratoires</u></b>  Le risque de dépression respiratoire lors de la co-prescription de médicaments dépresseurs du SNC est augmenté. Une surveillance particulière des fonctions respiratoires et cardio-vasculaires est essentielle chez les patients souffrant de maladies cardio-pulmonaires ou de parésie des muscles respiratoires.</p> <p><b><u>Porphyrie</u></b>  L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients atteints de porphyrie, par extrapolation à partir de données animales.  Ce médicament peut être administré en cas de maladie coeliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie coeliaque.</p> <p><b><u>Précautions d'emploi</u></b>  <b><u>Insuffisance rénale</u></b></p>

	<p>psychotiques, d'états confusionnels, de dépression, d'affection vasculaire cérébrale, d'insuffisance respiratoire.</p> <p>LIORESAL doit être utilisé avec précaution chez l'insuffisant rénal et ne peut être administré lors d'une insuffisance rénale terminale que si le bénéfice est supérieur au risque.</p> <p>[...]</p> <p>Chez les patients épileptiques souffrant de spasticité, <del>poursuivre le traitement anti-épileptique et renforcer la surveillance.</del></p> <p>[...]</p> <p>En cas d'affections hépatiques ou de diabète, des contrôles réguliers des transaminases, des phosphatases alcalines ou de la glycémie sont nécessaires.</p> <p><del>Lorsque la spasticité est nécessaire pour permettre la station debout ou une marche équilibrée, l'utilisation du baclofène doit être prudente.</del></p> <p><del>Ce médicament peut être administré en cas de maladie coeliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie coeliaque.</del></p>	<p>LIORESAL doit être utilisé avec précaution chez l'insuffisant rénal et ne peut être administré lors d'une insuffisance rénale terminale que si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru (voir rubrique 4.2).</p> <p>[...]</p> <p><b>Epilepsie</b></p> <p>Chez les patients épileptiques souffrant de spasticité, des crises comitiales peuvent survenir à des doses thérapeutiques ou en cas de surdosage ou lors d'un sevrage. Chez ces patients poursuivre le traitement anti-épileptique et renforcer la surveillance (voir rubrique 4.8).</p> <p><b>Troubles urinaires</b></p> <p>[...].</p> <p><b>Analyses biologiques</b></p> <p>En cas d'affections hépatiques ou de diabète, des contrôles réguliers des transaminases, des phosphatases alcalines sériques ou de la glycémie sont nécessaires.</p> <p><b>Troubles psychiatriques</b></p> <p>Utilisation prudente chez des patients ayant des antécédents de troubles psychotiques, d'états confusionnels et de dépression.</p> <p><b>Autres situations nécessitant une utilisation prudente chez les patients ayant actuellement, ou ayant des antécédents :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• d'affection vasculaire cérébrale,</li> <li>• d'insuffisance respiratoire,</li> <li>• d'ulcère gastrique ou duodénal,</li> <li>• maladie de parkinson.</li> </ul>
<p><b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p>	<p><del>L'administration simultanée de baclofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.</del></p> <p><b><u>Association faisant l'objet de précautions d'emploi</u></b></p> <p>- Antihypertenseurs</p> <p>Majoration de l'effet antihypertenseur.</p> <p>Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.</p> <p>[...]</p> <p><del>- Dépresseurs du système nerveux central: dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres</del></p>	<p><b>Associations déconseillées</b></p> <p><b>+ Alcool (boisson ou excipient)</b></p> <p>Majoration par l'alcool de l'effet sédatif du baclofène. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.</p> <p>Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.</p> <p><b>Association faisant l'objet de précautions d'emploi</b></p> <p><b>+ Antihypertenseurs</b></p> <p>Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.</p> <p>[...]</p> <p><b>+ Médicaments sédatifs :</b> Dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (par exemple,</p>

		<p>que benzodiazépines (<del>carbamates, captodiamé, étifoxine</del>), hypnotiques, antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, antidépresseurs sédatifs</p> <p>Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.</p> <p>- Lévodopa</p> <p><del>Risque de majoration des effets indésirables de la lévodopa (confusion mentale, agitation, hallucinations).</del></p>	<p>le méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, thalidomide.</p> <p>Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines (voir rubrique 4.7).</p> <p><b>+ Lévodopa</b></p> <p>Risque d'aggravation du syndrome parkinsonien ou d'effets indésirables centraux (hallucinations visuelles, état confusionnel, céphalées).</p> <p><b>+ Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique</b></p> <p>Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.</p>
4.6	Grossesse et allaitement	<p><b>Grossesse</b></p> <p>Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène du baclofène par voie orale.</p> <p>En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du baclofène lorsqu'il est administré pendant la grossesse.</p> <p>En conséquence, <del>l'utilisation du baclofène est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse.</del></p> <p><del>Le baclofène ne doit être utilisé au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse que si nécessaire.</del></p> <p><b>Allaitement</b></p> <p><del>Le baclofène passe dans le lait à de faibles concentrations après administration orale unique, et ne semble pas entraîner dans ce cas de risque pour le nourrisson.</del></p> <p><del>L'allaitement pourrait être envisagé si nécessaire, à condition de mettre en route une surveillance clinique régulière de l'enfant.</del></p>	<p><b>Grossesse</b></p> <p>Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène du baclofène par voie orale.</p> <p>Administré par voie orale chez l'animal, le baclofène traverse le placenta.</p> <p>En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du baclofène lorsqu'il est administré pendant la grossesse.</p> <p>En conséquence, le baclofène par voie orale ne doit être utilisé en cours de grossesse que si nécessaire.</p> <p>En cas d'utilisation du baclofène par voie orale jusqu'à l'accouchement, un syndrome de sevrage est possible chez le nouveau né.</p> <p><b>Allaitement</b></p> <p>Très peu de données concernant l'utilisation de baclofène au cours de l'allaitement sont disponibles.</p> <p>En conséquence, l'allaitement est à éviter.</p> <p><b>Fertilité</b></p> <p>Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet du baclofène sur la fertilité humaine. Chez le Rat, le baclofène administré à des doses non toxiques pour la mère n'a pas eu d'incidence sur la fertilité des mâles ou des femelles.</p>
4.7	Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	<p>L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de sédation, de vertiges et de troubles visuels associés à la prise de baclofène.</p>	<p>L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de survenue d'effets indésirables tels que sédation, vertiges et troubles visuels associés à la prise de baclofène (voir rubrique 4.8).</p> <p>Les patients doivent être avertis sur l'importance d'éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines s'ils ressentent ces effets indésirables.</p>
4.8	Effets indésirables	<p>[...]</p> <p>Estimation d'incidence : très fréquent : <math>\geq 1/10</math> ; fréquent : <math>\geq 1/100</math> et <math>&lt; 1/10</math> ; peu fréquent : <math>\geq 1/1\ 000</math> et <math>&lt; 1/100</math>; rare : <math>\geq 1/10\ 000</math> et <math>&lt; 1/1\ 000</math> ; très rare : <math>&lt; 1/10\ 000</math></p> <p><b>Affections du système nerveux</b></p> <p>- Très fréquent : sédation, somnolence surtout en début de traitement, asthénie.</p>	<p>[...]</p> <p>Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par ordre décroissant de fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (<math>\geq 1/10</math>), fréquent (<math>\geq 1/100</math> et <math>&lt; 1/10</math>), peu fréquent (<math>\geq 1/1\ 000</math> et <math>&lt; 1/100</math>), rare (<math>\geq 1/10\ 000</math> et <math>&lt; 1/1\ 000</math>), très rare (<math>&lt; 1/10\ 000</math>), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</p> <p><b>Affections du système nerveux</b></p> <p>Très fréquent : sédation, somnolence surtout en début de traitement</p>

	<p>- Fréquent : <del>dépression respiratoire</del>, confusion, vertiges, céphalées, insomnie, <del>état euphorique, dépression</del>, ataxie, tremblements, <del>hallucinations, sécheresse buccale</del>.</p> <p>- Rare : paresthésie, dysarthrie, dysgueusie, acouphène, hypotonie musculaire pouvant être corrigée par une diminution de la dose administrée en journée et par une augmentation éventuelle de la dose vespérale, - Très rare : hypothermie dose dépendante.</p> <p><b><u>Affections oculaires</u></b></p> <p>- Fréquent : troubles de l'accommodation</p> <p><b><u>Affections cardiaques</u></b></p> <p>- Rare : bradycardie</p> <p><b><u>Affections vasculaires</u></b></p> <p>- Fréquent : hypotension</p> <p><b><u>Affections gastro-intestinales</u></b></p> <p>- Très fréquent : nausées - Fréquent : vomissements, constipation, diarrhées - Rare : douleurs abdominales, anorexie</p> <p><b><u>Affections hépatobiliaires</u></b></p> <p>- Rare : fonction hépatique anormale (augmentation des phosphatases alcalines et des transaminases).</p> <p><b><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u></b></p> <p>- Fréquent : hyperhidrose, éruption cutanée</p> <p><b><u>Affections du rein et des voies urinaires</u></b></p> <p>- Fréquent : aggravation d'une dysurie préexistante</p>	<p><i>Fréquent :</i> confusion, vertiges, céphalées, insomnie, ataxie, tremblements</p> <p><i>Rare :</i> paresthésie, dysarthrie, dysgueusie, acouphène</p> <p><i>Fréquence indéterminée :</i> abaissement du seuil épileptogène chez les épileptiques, augmentation paradoxale de la spasticité chez certains patients.</p> <p><b>Affections psychiatriques</b></p> <p><i>Fréquent :</i> état euphorique, dépression, hallucinations</p> <p><b>Affections oculaires</b></p> <p><i>Fréquent :</i> troubles de l'accommodation</p> <p><b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b></p> <p><i>Rare :</i> hypotonie musculaire pouvant être corrigée par une diminution de la dose administrée en journée et par une augmentation éventuelle de la dose vespérale.</p> <p><b>Affections cardiaques</b></p> <p><i>Rare :</i> bradycardie</p> <p><b>Affections respiratoires</b></p> <p><i>Fréquent :</i> dépression respiratoire</p> <p><b>Affections vasculaires</b></p> <p><i>Fréquent :</i> hypotension</p> <p><b>Affections gastro-intestinales</b></p> <p><i>Très fréquent :</i> nausées <i>Fréquent :</i> vomissements, constipation, diarrhées, sécheresse buccale</p> <p><i>Rare :</i> douleurs abdominales, anorexie</p> <p><b>Affections hépatobiliaires</b></p> <p><i>Rare :</i> fonction hépatique anormale (augmentation des phosphatases alcalines et des transaminases)</p> <p><b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b></p> <p><i>Fréquent :</i> hyperhidrose, éruption cutanée <i>Fréquence indéterminée :</i> urticaire</p> <p><b>Affections du rein et des voies urinaires</b></p> <p><i>Fréquent :</i> aggravation d'une dysurie préexistante</p> <p><b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b></p> <p><i>Très fréquent :</i> asthénie <i>Très rare :</i> hypothermie dose dépendante</p> <p><b>Investigations</b></p>
--	---	---

		<p><b>Fréquence indéterminée :</b> augmentation de la glycémie (voir rubrique 4.4)</p> <p>Des effets indésirables supplémentaires ont été observés avec la solution injectable pour perfusion par voie intrathécale de LIORESAL : troubles de la vigilance (très fréquent), anxiété, désorientation, hypersalivation, dyspnée, bradypnée, prurit, œdème facial et ou périphérique, pyrexie, douleurs, frissons, incontinence urinaire et rétention urinaire (fréquent), tentative de suicide, léthargie, hypertension, thrombose veineuse, flush cutané, pâleur, hypertonie musculaire, dysphagie nystagmus (peu fréquent), idées suicidaires, agitation, réactions paranoïdes, iléus, déshydratation, alopecie, troubles de l'érection (rare), troubles mnésiques, pneumonie, pneumopathie d'inhalation (fréquence indéterminée).</p> <p><b>Syndrome de sevrage</b> L'arrêt du traitement, notamment s'il est brutal peut induire un syndrome de sevrage parfois létal. Les réactions de sevrage les plus fréquemment rapportées (par analogie avec ce qui a été observé en cas d'administration par voie intrathécale) sont les suivantes : troubles neuromusculaires (spasticité, dyskinesies, rhabdomyolyse, paresthésie, convulsions voire état de mal épileptique), prurit, dysautonomie (hyperthermie, hypotension), troubles de la conscience et du comportement (état confusionnel, anxiété, état psychotique maniaque ou paranoïde) et coagulopathie. Sauf urgence liée à un surdosage ou à la survenue d'effets indésirables graves, le traitement doit toujours être arrêté progressivement (voir rubriques 4.2 et 4.4).</p> <p><b>Déclaration des effets indésirables suspectés</b> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a>.</p>
<p><b>4.9 Surdosage</b></p>	<p>[...] <b>Conduite à tenir :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· il n'existe pas d'antidote spécifique</li> <li>· arrêt immédiat du traitement,</li> <li>· transfert immédiat en milieu hospitalier,</li> <li>· élimination rapide du produit ingéré.</li> </ul>	<p>[...] <b>Conduite à tenir :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· il n'existe pas d'antidote spécifique</li> <li>· arrêt immédiat du traitement,</li> <li>· transfert immédiat en milieu hospitalier,</li> <li>· élimination rapide du produit ingéré.</li> </ul> <p>Après l'ingestion d'une quantité potentiellement toxique, l'administration de charbon activé peut être envisagée, spécialement au cours des premières heures suivant l'ingestion. Le lavage gastrique peut être envisagé au cas par cas, particulièrement dans les 60 minutes qui suivent l'ingestion d'une surdose potentiellement mortelle.</p>

	<p>Les patients comateux ou convulsifs devront être intubés avant la mise en route d'une évacuation gastrique. En complément de l'interruption du traitement, une hémodialyse non programmée peut être envisagée comme alternative chez les patients présentant une toxicité sévère due au baclofène. L'hémodialyse facilite l'élimination du baclofène, soulage les symptômes cliniques de surdosage et raccourcit le temps de guérison chez ces patients.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· traitement symptomatique des défaillances viscérales,</li> <li>· en cas de convulsions, administrer du diazépam IV avec précaution.</li> </ul>	<p>Les patients comateux ou présentant des crises convulsives devront être intubés avant la mise en route d'une évacuation gastrique. En complément de l'interruption du traitement, une hémodialyse non programmée peut être envisagée comme alternative chez les patients présentant une toxicité sévère due au baclofène. L'hémodialyse facilite l'élimination du baclofène, soulage les symptômes cliniques de surdosage et raccourcit le temps de guérison chez ces patients.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· traitement symptomatique des défaillances viscérales,</li> <li>· en cas d'utilisation du diazépam IV pour des convulsions, l'administrer avec précaution.</li> </ul>
<p><b>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</b></p>	<p><b>AUTRES MEDICAMENTS A ACTION CENTRALE</b> <b>CODE ATC : M03BX01</b></p> <p>[...] Le baclofène possède par ailleurs une action antinociceptive.</p>	<p><b>Classe pharmacothérapeutique : AUTRES MEDICAMENTS A ACTION CENTRALE, Code ATC : M03BX01</b> <b>Mécanisme d'action</b> [...] <b>Pharmacodynamie</b> La transmission neuromusculaire n'est pas affectée par le baclofène. Le baclofène possède une action antinociceptive. Dans les atteintes neurologiques qui s'accompagnent de spasmes des muscles squelettiques, Lioresal produit un effet clinique favorable sur les contractions musculaires réflexes et atténue considérablement les spasmes douloureux, les automatismes et les clonies. Il a été montré que le baclofène peut être à l'origine d'une dépression du système nerveux central, s'accompagnant d'une sédation, d'une somnolence et d'une dépression respiratoire et cardiovasculaire.</p>
<p><b>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</b></p>	<p><b><u>Absorption</u></b> [...] Lors d'administration orale de doses uniques de 10, 20 et 30 mg de baclofène, on a enregistré, 30 min à 1 h 30 plus tard, des concentrations plasmatiques maximales qui s'élevaient en moyenne à environ 180, 340 et 650 ng/mL respectivement. Les aires sous les courbes de concentration plasmatique augmentent proportionnellement à la dose administrée. <b><u>La distribution</u></b> Le volume de distribution du baclofène est de 0,7-4/kg. Le taux de liaison aux protéines sériques est approximativement de 30 %. [...]  <b><u>Elimination-excrétion :</u></b>  [...]</p>	<p><b><u>Absorption</u></b> [...] Lors d'administration orale de doses uniques de 10, 20 et 30 mg de baclofène, on a enregistré, 30 min à 1 h 30 plus tard, des concentrations plasmatiques maximales qui s'élevaient en moyenne à environ 180, 340 et 650 nanogrammes/mL respectivement. Les aires sous les courbes de concentration plasmatique augmentent proportionnellement à la dose administrée. <b><u>Distribution</u></b> Le volume de distribution du baclofène est de 0,7 L/kg. Le taux de liaison aux protéines sériques est approximativement de 30 % et reste constant dans l'intervalle de concentrations allant de 10 nanogrammes/mL à 300 nanogrammes/mL. [...] <b><u>Elimination-excrétion :</u></b> Le temps de demi-vie d'élimination plasmatique se situe en moyenne entre 3 et 4 h. [...] <b><u>Populations particulières</u></b> <b>Patients âgés (65 ans ou plus)</b> Chez les patients âgés, la pharmacocinétique du baclofène correspond pratiquement à celle des patients âgés de moins de 65 ans.</p>

		<p><b>Population pédiatrique</b> Après administration d'un comprimé par voie orale de 2,5 mg de LIORESAL chez des enfants âgés de 2 à 12 ans, une Cmax comprise entre 55 et 100 nanogrammes/mL et un Tmax compris entre 0,95-2 h ont été rapportés. Une clairance plasmatique moyenne (Cl) de 315,9 mL/h/kg et une demi-vie plasmatique (T1/2) de 5,10 h ont été rapportés. Tmax et T1/2 sont comparables à ceux des profils pharmacocinétiques adultes.</p> <p><b>Insuffisance hépatique</b> Aucune donnée pharmacocinétique obtenue après administration de LIORESAL n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Il paraît peu probable que la pharmacocinétique du baclofène soit significativement changée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).</p> <p><b>Insuffisance rénale</b> Aucune étude clinique contrôlée évaluant la pharmacocinétique du baclofène après administration de LIORESAL n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance rénale. Le baclofène est principalement éliminé dans l'urine sous forme inchangée. Quelques données chez des patientes sous hémodialyse au long cours ou avec une insuffisance rénale contrôlée indiquent que la clairance du baclofène est diminuée et sa demi-vie augmentée de façon significative chez ces patientes.</p>
<p><b>5.3 Données de sécurité préclinique</b></p>	<p>Sans objet.</p>	<p><b>Toxicité par doses répétées</b> Dans une étude d'une durée de 2 ans réalisée chez le rat par voie orale, il a été observé une augmentation de la survenue de kystes ovariens et une légère augmentation doses dépendante du volume des glandes surrénales. La pertinence clinique de ces effets n'est pas connue.</p> <p><b>Reprotoxicité</b> Des études chez l'animal ont montré que le baclofène administré par voie orale est tératogène. Des omphalocèles (hernies ventrales) ont été observés chez le rat mais pas chez la souris ni le lapin.</p> <p><b>Génotoxicité et cancérogénèse</b> Le baclofène n'a pas montré de potentiel génotoxique sur la base des résultats d'une batterie d'études <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>. Une étude d'une durée de 2 ans réalisée chez le rat par voie orale a montré que le baclofène n'était pas cancérogène.</p>